Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Isoenzyme der Lactatdehydrogenase beim Ovarialkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anneliese Closs, geb. Weitkus
aus Posen

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0008

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Isoenzyme der Lactatdehydrogenase beim Ovarialkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anneliese Closs, geb. Weitkus
aus Posen

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Jung
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

MEINER MUTTER

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I	Einleitung	1
II	Die Heterogenität der LDH	2
III	Biochemische Eigenschaften der Isoenzyme	5
IV	Klinische Bedeutung der LDH	6
V	Methodik	9
VI	Ergebnisse und Diskussion	13
VII	Zusammenfassung	79
VIII	Literaturverzeichnis	80

I. E I N L E I T U N G

In den letzten Jahren sind die Enzymbestimmungen zu einem unentbehrlichen diagnostischen Hilfsmittel geworden und gehören zur Routineuntersuchung: Man denke z. B. an den Anstieg der Transaminasen beim Herzinfarkt oder bei Lebererkrankungen, oder an die Veränderungen der alkalischen Phosphatase im Serum beim Prostatakarzinom. Wir möchten deshalb unseren Ergebnissen im Folgenden zunächst einige grundsätzliche theoretische Uberlegungen voranstellen.

Nachdem verschiedene fermentative Vorgänge des tierischen und menschlichen Ovars von JUNG, KIDESS et al. (50, 51, 52, 53, 54) an der Tübinger Universitäts-Frauenklinik untersucht worden sind, interessierte uns in der vorliegenden Arbeit die Verteilung der LDH-Isoenzyme beim Ovarialkarzinom.

Über das normale LDH-Verteilungsmuster im Schweineovar wurde von GABRIEL (28) berichtet.

Unsere Fragestellung:

1. Besteht eine charakteristische Verteilung der LDH-Isoenzyme
   a) im Serum
   b) im Ascites
   c) im Cytoplasma beim Ovarialkarzinom?
2. Zeigen sich Veränderungen des Enzymmusters nach cytostatischer Behandlung?
3. Bestehen in enzymatischer Hinsicht Zusammenhänge zwischen den untersuchten Substraten?
4. Kommt der Bestimmung der LDH-Isoenzyme beim Ovarialkarzinom eine diagnostische Bedeutung zu?

II. DIE HETEROGENITÄT DER LDH

Zum ersten Mal gelang es 1940 STRAUB (102), die LDH aus Rinderherzmuskel zu kristallisieren. Weitere Untersuchungen zur Reindarstellung und Kristallisation erfolgten durch: BEISENHERZ, BÜCHER et al. (13); GIBSON et al. (30); HORECKER und KORNBERG (46); KORNBERG (61); KORNBERG und PRICER (62); LOEWUS et al. (67) und RACKER (85). Ihre Forschungen führten sie durch an Organen von Ratten, Kaninchen und Rindern.

Das Interesse wandte sich sogar einem Substrat wie der Hefe zu. APPLEBY und MOETON (9); BACH, DIXON und ZERFAS (10). Einen Schritt weiter gingen BEISENHERZ et al. (13), die 1953 die LDH-Verhältnisse in einem Tumor untersuchten - nämlich dem nach JENSEN genannten, auf Ratten transplantablen Sarkom.

1943 wurde von KUBOWITZ und OTT (63) die Isolierung und Kristallisation des reduzierten Gärungsfermentes aus Rattenmuskel und Jensensarkom beschrieben.

Reindarstellungen der LDH aus menschlichen Organen erfolgten erstmals durch die Arbeitsgruppe WACHSMUTH, PFLEIDERER und WIELAND (109, 110,112).

Durch MEISTER (71), der 1950 zwei elektrophoretisch trennbare Komponenten der LDH entdeckte, wurde man darauf aufmerksam, daß die LDH ein nicht homogenes Ferment darstellt. NEILANDS (73) konnte ebenfalls zwei Komponenten nachweisen - A und B bezeichnet -, die sich unterschiedlich verhielten bei Elektrophorese, Ausfällung und kinetischer Analyse.

1957 prägten PFLEIDERER und JECKEL (75) den Begriff der "Art- und Organspezifität". Aus ihren Versuchen ging hervor, daß es deutliche Unterschiede der LDH in chemischer, biochemischer und physikalischer Hinsicht gibt, sowohl was die verschiedenen Tierarten als auch die Ursprungsorgane angeht. Diese Unterschiede führten die Autoren auf den differenzierten Aufbau der Proteine zurück.

MARKERT und MØLLER (70) prägten den Begriff "Isozyme". Dieser Begriff ist anzuwenden bei "substratspezifischen Fermenten, die heterogene Eigenschaften aufweisen, d. h. sich unterschiedlich verhalten in Elektrophorese, Säulenchromatographie, Hitzeinaktivierung hinsichtlich des pH-Optimums und Michaeliskonstanten". (103).

Fragen der Heterogenität wurden behandelt von AMELUNG (2, 3); HESS (39); KAPLAN u. Mitarb. (55); PFLEIDERER und WACHSMUTH (77, 110, 111, 112, 116) und RICHTERICH u.a. (87).

Zwei Haupttypen der LDH wurden immer mehr herausgearbeitet: der Herzmuskel- und Skeletmuskeltyp (19, 55, 76, 111, 112). PFLEIDERER und WACHSMUTH (76, 77) bestimmten drei Gruppen, die sie den verschiedenen Organen zuordneten, gemäß ihrem Isoenzymverteilungsmuster.

In der ersten Gruppe finden sich Organe mit hohem O_2-Bedarf: Herz, Erythrocyten, Gehirn, Niere. Das Aktivitätsmaximum liegt in den Banden I und II.
In Gruppe III lassen sich Skeletmuskel, Leber und Epidermis einordnen - Organe, die hauptsächlich anaerob arbeiten. Das Maximum der Aktivität liegt in Bande V.
Zur Gruppe zwei gehören Organe mit normalem O_2-Bedarf wie Lunge, Thymus, Ovar, Hoden und glatte Muskulatur. Die Aktivitätsmaxima liegen in Bande III, wobei Verschiebungen in Richtung der Banden II und IV möglich sind.

Außerdem müssen die undifferenzierten embryonalen Gewebe in diese Gruppe eingeordnet werden.
Die Organspezifität der LDH entwickelt sich erst postnatal. HESS (40) vergleicht dieses "altersabhängige Verhalten" mit dem des Hb.

In den Organen der höherentwickelten Tiere und des Menschen kommt die LDH in fünf verschieden strukturierten Formen als Isoenzym vor (75, 110).
Die Banden der Isoenzyme werden nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld von der Anode her mit

I bis V bezeichnet (107).

MARKERT und APPELLA (8, 69) konnten u. a. durch Dissoziationsversuche mit NaCl-Gradienten beweisen, daß die LDH-Isoenzyme Tetramere sind, die in vier Untereinheiten - Monomere - gespalten und chemisch rekombiniert werden können.

Man unterscheidet zwei Typen - A und B - die in reinster Form in Bande I und V als Vierereinheiten vorliegen:

I = BBBB
V = AAAA

Andere Formen, die durch Kombination entstehen, werden Hybriden genannt.

II = BBBA
III = BBAA
IV = BAAA

Andere Autoren bestätigten diese Theorie (16, 19, 21, 92, 113). Da es zwei Untereinheiten - A und B - gibt, müssen auch zwei Genorte für die LDH-Bildung angenommen werden. Voraussetzung dafür ist ein mindestens diploider Chromosomensatz (107); denn haploide Zellen, wie sie z. B. im Hoden vorkommen, bilden ein Isoenzym X, das ein eigenes Protein darstellt. Es besteht nicht aus den Untereinheiten A und B (15, 86, 121).

Hauptsächlich aerob arbeitende Gewebe bilden mehr Untereinheiten B, vorwiegend anaerob arbeitende mehr A (107).
Die Bildung und Synthese zu den Isoenzymen erfolgt bereits an den Mikrosomen (60, 111).

III. BIOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN DER ISOENZYME

Es ist bekannt, daß die Isoenzyme sich in Ladung und Struktur voneinander unterscheiden (75, 110).
WACHSMUTH, PFLEIDERER und WIELAND (109) gaben mit der Aminosäurenanalyse der LDH-Isoenzyme eine Erklärung dafür: Die Summe der sauren und basischen Aminosäuren ergibt einen Überschuß an negativer Ladung, der von Bande V zur Bande I hin zunimmt. So ist die Elektrophorese ein geeignetes Verfahren zur Isoenzymdarstellung.

Identische Isoenzyme haben die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit (109, 113). Im gleichen Medium haben die Isoenzyme gleiche Sedimentations- und Dissoziationskonstanten, d. h. sie besitzen gleiches Molekulargewicht und gleiche Form (49).

Unterschiede waren auch festzustellen in der pH- und Temperaturabhängigkeit (78, 108, 122), der Substrataffinität zu Pyruvat (78, 108), der Michaeliskonstanten (39, 106) und der Inaktivierung der Isoenzyme durch pH-Verschiebung und Temperatur (108).

IV. KLINISCHE BEDEUTUNG DER LDH

Zellschädigungen bewirken eine erhöhte Permeabilität der Zellmembran, so daß es möglich ist, daß intrazellulär lokalisierte Fermente oder ihre Vorstufen in das Serum übertreten können. Auch gewisse Noxen steigern die Bildung von Enzymen (5, 56).

Diese pathologisch erhöhten Werte können nun im Serum nachgewiesen und zur Diagnosestellung herangezogen werden.

Ein Anstieg der LDH im Serum ist bekannt bei Myocardinfarkt (4, 23,24, 38, 39, 66, 95, 112, 115, 118, 124), Lebererkrankungen (23, 24, 38, 66, 95, 118, 124), progressiver Muskeldystrophie (23, 87, 115, 124), Anämien (23, 24, 100, 115), Leukämien (24, 38, 118, 123), essentieller Hypertonie (34), Schwangerschaft (43, 68), malignen Tumoren (7, 35, 43, 45, 68, 81, 89, 98, 103, 104, 123, 124) und Vergiftungen (26, 103).

Die Kenntnis der Organspezifität und Heterogenität der LDH bietet neue Möglichkeiten für eine gezielte Organdiagnostik; denn die charakteristischen Veränderungen im Isoenzymmuster des erkrankten Organes finden sich in entsprechender Weise im Serum, da das Isoenzymmuster beim Übertritt von der Zelle ins Serum erhalten bleibt (70).

Diagnostisch wichtig wird die Fraktionierung der LDH (d.h. die Aufspaltung in die Isoenzyme) beim Herzinfarkt (23, 38, 74, 95, 115, 124), Lebererkrankungen (23, 38, 94, 95, 122, 124), progressiver Muskeldystrophie (23, 87, 124), Perniciöser Anämie (23) und Leukämie (23, 38). Es ist sogar möglich, mit Hilfe der LDH-Isoenzyme junge und alte Erythrocyten zu unterscheiden (37, 91, 100).

Da die Bestimmung der LDH-Isoenzyme einen Einblick in die Stoffwechsellage und den Differenzierungsgrad eines Gewebes gestattet (107), ist sie auch fur die Tumordiagnostik von Bedeutung.

Die Tumor-LDH hat den hohen Grad der Heterogenität des gesunden Gewebes verloren, die quantitativen Relationen weichen vom normalen Verteilungsmuster ab und tendieren zum embryonalen Typ (11, 20, 40, 76, 89, 99). Häufig wurde im maligne entarteten Gewebe auch eine charakteristische Verschiebung der Maxima in Richtung Fraktion IV und V gefunden, also das Enzymmuster von Organen mit anaerobem Stoffwechsel (31, 77, 80, 101, 103, 104).

Beim Tumorzerfall bietet sich eine weitere Möglichkeit, die LDH nachzuweisen: im Serum und in Ergüssen, da, wie oben erwähnt, enge Beziehungen zwischen den Änderungen des Isoenzymmusters im erkrankten Organ und dem Enzymmuster im extrazellulären Raum bestehen. RICHTERICH und Mitarb. (89) sprechen von einem "Enzymgefälle", bestehend zwischen Tumorzelle, Exsudat und Plasma, wodurch die Abnahme in der Höhe der Gesamtaktivität zwischen Zelle und Plasma verständlich wird.

Erhöhung der Gesamt-LDH in Ergüssen maligner Genese, z.T. im Vergleich mit dem Serum, konnten von einigen Autoren nachgewiesen werden (25, 29, 36, 66, 72, 84, 88, 89, 90, 94, 115, 117). Die erste Mitteilung dieser Art machte 1958 WRÓBLEWSKI (119).

RICHTERICH u. a. (18, 88, 89); SCHUMACHER u. a. (94); WRÓBLEWSKI (117); DUBACH (23) und FRÖHLICH (27) halten die Bestimmung der LDH-Isoenzyme für wichtig in der Differentialdiagnose von benignen bzw. malignen Ergüssen. Übereinstimmend fanden einige Autoren Aktivitätsmaxima in der γ-Fraktion und den benachbarten Banden II und IV bei maligner Ätiologie (27, 88, 89). Dies ist, wie es FRÖHLICH (27) ausdrückt, ein H i n w e i s auf die Malignität, aber kein eindeutiger B e w e i s.

Einige Untersucher beobachteten während der cytostatischen Behandlung parallel zum Therapieerfolg eine signifikante Abnahme der Gesamt-LDH im Serum und Erguß (17, 58, 89, 98, 101, 117, 119).

Der Einfluß der Behandlung schlägt sich auch im Isoenzymmuster (89) nieder (47). Das "Malignitätsmuster" (89) nähert sich wieder der normalen Verteilung.
Man hofft, insbesondere durch die Isoenzyme der LDH Aussagen machen zu können über die Strahlensensibilität der Tumoren (57, 59) und über den Behandlungserfolg und man wünscht, Rezidiven vorbeugen zu können (56).

Zur Trennung der LDH-Isoenzyme sind verschiedene Methoden beschrieben: Die Elektrophorese auf Papier (82, 83, 93), Agar-Gel (26, 114) und Stärkeblock (87, 105, 106), die Hochspannungselektrophorese auf Membranfolie (77, 116), die Säulenchromatographie an DEAE-Zellulose (1, 41) und DEAE-Sephadex (32, 95, 108), Deae-Zellulose-Absorption (42) und thermische Inaktivierung (120).

Die Ansichten zur Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial gehen stark auseinander. WRÓBLEWSKI (118) begutachtete Serumproben bei Zimmertemperatur bis zu 96 Stunden ohne signifikanten Aktivitätsabfall. AMELUNG (6) stellte unter gleichen Bedingungen schon nach 24 - 48 Stunden einen Aktivitätsabfall von 10 - 20 % fest.

Präzise Meßergebnisse erhielten SHONK und ZONDAG (96, 122) im Gewebe, das bei -20° C aufbewahrt wurde.

V. METHODIK

Die LDH wurde von uns mittels Säulenchromatographie auf DEAE-Sephadex A-50 fraktioniert (79).
Wir arbeiteten Material von 17 Patientinnen der Klinik aus den Jahren 1965 - 1967 auf. Es handelte sich dabei um Serum (12 Fälle), Ascites (10 Fälle), um Tumorgewebe (12 Fälle) und Erythrocyten (2 Fälle), wenn möglich, von ein und derselben Patientin. Das Material wurde ante, intra oder post operationem entnommen und bei -26° C gelagert. Bei den Ovarialkarzinomen handelte es sich teilweise um histologisch verschiedene Tumoren:

Fall	Histologie
I	Leio-Myosarkom des Ovars
II	drüsig wachsendes Ovarialkarzinom
III	papilläres Adenokarzinom des Ovars
IV	papilläres Adenokarzinom des Ovars
V	papillär-seröses Kystadenom des Ovars
VI	solides, cystisches Adenokarzinom des Ovars
VII	solid wachsendes Ovarialkarzinom
VIII	überwiegend papillär wachsendes Adenokarzinom der Tube mit soliden Anteilen
IX	teils adenoid, teils solid wachsendes Ovarialkarzinom
X	seröses Kystadenom des Ovars
XI	pseudomucinöses, papillär wachsendes Kystadenokarzinom des Ovars
XII	Adenoakanthom des Ovars
XIII	kleinalveolär wachsendes papilläres Adenokarzinom des Ovars
XIV	Adenokarzinom des Ovars
XV	papillär wachsendes Adenokarzinom des Ovars
XVI	hauptsächlich solides, teilweise drüsiges Adenokarzinom des Ovars
XVII	papilläres, seröses Ovarialkarzinom
XVIII	Erythrocytenkontrolle

I. MATERIAL:

A. BLUT: Das frisch entnommene Blut wurde fünf Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert und damit das Serum im Überstand gewonnen. Vor der Bearbeitung wurde das Serum aufgetaut und 5 ml auf die Sephadex-Säule aufgetragen.

B. ASCITES: Der Ascites wurde nach der Entnahme in gleicher Weise wie das Blut behandelt. Vom aufgetauten Material wurden 10 ml zur Fraktionierung auf die Sephadex-Säule gegeben.

C. GEWEBE: Wir erhielten das Gewebehomogenat nach der Methode von LANG und SIEBERT (65). Das Gewebe wurde zerkleinert und mit 4 Volumenanteilen Puffer im Homogenisator nach POTTER und ELVEJHEM homogenisiert. Das Homogenat filtrierten wir durch ein Spezialtuch und zentrifugierten es in einer Ultrazentrifuge 1 Stunde bei 30 000 g. Von dem Uberstand-Cytoplasma- gaben wir zur Fraktionierung 5 ml auf die Säule.

D. ERYTHROCYTEN: Das frisch entnommene Blut wurde mit Heparin ungerinnbar gemacht und 5 Minuten bei 3 000 U/min zentrifugiert. Das Sediment wurde mit 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgeschwemmt und 5 Minuten bei 3 000 U/min zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde siebenmal wiederholt. Die so behandelten Erythrocyten (3 ml) wurden mit 15 ml Puffer versetzt, homogenisiert und 1 Stunde in der Ultrazentrifuge bei 30 000 g zentrifugiert. 5 ml des Überstandes wurden auf die Säule aufgetragen.

II. Präparation der DEAE-Sephadex-Säule:

A. 10 g DEAE-Sephadex A-50 (Pharmacia, Uppsala, Schweden) wurden in 1 l entmineralisiertem Wasser nach Vorschrift (Verfahren B der Herstellerfirma) zum Quellen gebracht, gewaschen und mit dem verwendeten Puffer äquilibriert. Das Gel wurde in einem Chromatographierohr von 1,7 cm Durchmesser zu einem Gelbett von 20 cm Höhe sedimentiert. Mit

der Pipette trugen wir 5 - 10 ml der zu fraktionierenden Flüssigkeit auf, anschließend eluierten wir.
Die Elution erfolgte in Stufen mit Pufferlösung und NaCl-Lösung ansteigender Konzentration.

B. Elutionslösungen:	Elutionsvolumen:
1. Lösung: K-Phosphat-Puffer (0,05 M; pH = 7,2)	60 ml
2. Lösung: 0,05 M NaCl in K-Phosphat-Puffer (0,05 M; pH = 7,2)	50 ml
3. Lösung: 0,1 M NaCl in K-Phosphat-Puffer (0,05 M; pH = 7,2)	50 ml
4. Lösung: 0,2 M NaCl in K-Phosphat-Puffer (0,05 M; pH = 7,2)	50 ml
5. Lösung: 0,5 M NaCl in K-Phosphat-Puffer (0,05 M; pH = 7,2)	50 ml

Die Fraktionen wurden in einem Fraktionssammler (Radi-Rac Fraction Collector Type 3407 B) zu jeweils 5 ml aufgefangen, gekühlt, die Aktivität und der Proteingehalt gemessen.

III. Proteinbestimmung:

Den Proteingehalt im Ausgangsmaterial und den Fraktionen bestimmten wir durch Messung der Extinktion im Spektralphotometer (Zeiss PMQ II 2693) bei 280 mμ (33). Zur Messung wurde eine Quarzküvettte mit der Schichtdicke von 1 cm benutzt. Die Spaltbreite betrug 0,1 mm; als Leerwert diente Puffer.

Stickstoffbestimmung:

Die Ausgangsmaterialien untersuchten wir auf ihre N-Werte nach der Kjeldahl-Methode, modifiziert nach BEET (12).
Es erfolgt die Veraschung unter Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumpermanganat als Katalysator.

Die Destillation wird in einer Vorlage mit 30 ml bidestilliertem Wasser nach den Standardangaben, die Titration mit n/50 Salzsäure gegen Tashiro-Indikator durchgeführt.

IV. Enzymbestimmung:

Das Enzym LDH katalysiert folgende Reaktion:

$$\text{Pyruvat} + \text{DPNH} \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Lactat} + \text{DPN}$$

Das Gleichgewicht liegt auf der Seite von Lactat und DPN. Die Aktivität der LDH wird bestimmt aus der Geschwindigkeit der DPN-Abnahme während der Reaktion. Die Messungen erfolgten im Eppendorf-Photometer.

Ansatz:

0,1 ml Testvolumen
0,05 " DPNH (0,009 M)
3,00 " Pyruvat (0,0003 M) in K-Phosphatpuffer (0,05 M; pH = 7,2)

Meßdaten für das Arbeiten mit dem Photometer Eppendorf:

Wellenlänge	366 mμ
Glas-Küvette	1 cm Schichtdicke
Temperatur	25° C
Meßzeit	minütlich
Leerwert	Luft

Die Berechnung der Aktivität erfolgte nach der Formel:
Δ E/min 366 mμ x 9550 = m.U. in ml Serum/Ascites/Cytoplasma (14).
Bei Δ E/min $<$0,020 wurde die Testlösung entsprechend verdünnt mit Puffer.

V. Anhang: vorstehend verwendete Lösungen:

K-Phosphat-Puffer	0,05 M; pH = 7,2
DPNH	0,009 M
Na-Pyruvat	0,0003 M in K-Phosphat-Puffer (0,05 M; pH = 7,2)

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

A. SERUM von

1. unbehandelten Patientinnen:

Die von vielen Autoren beschriebene Erhöhung der Gesamt-LDH im Serum karzinomkranker Patienten (7, 35, 43, 45, 68, 81, 89, 98, 103, 104, 123, 124) konnten wir nur in Fall XVI nachweisen.

Wie aus Tabelle 13 zu ersehen ist, liegen unsere Werte für die Gesamtaktivität im Bereich der Norm. (Normalwerte: bis 195 m.U. im Serum) (14).

Unsere Werte:

gemessene Aktivität (m.U./ml) :		m.U./mg N :
101,90	≙	12,366
289,65	≙	34,876
85,95	≙	11,312
117,75	≙	13,676
143,25	≙	15,403

Dagegen zeigt sich im Isoenzymmuster der von uns untersuchten Patientinnen eine deutliche Abweichung von der prozentualen Verteilung beim Gesunden (38):

Bande I	= 28,29 %	≙	peak V
Bande II	= 32,08 %	≙	peak IV
Bande III	= 22,42 %	≙	peak III
Bande IV	= 16,00 %	≙	peak II
Bande V	=	≙	peak I

Es sei darauf hingewiesen, daß die elektrophoretische Bande V unserem peak I entspricht.
Deutliche Aktivitätsmaxima liegen vor in Fraktion I, II

und prozentual wesentlich höhere im Bereich der Fraktion IV (siehe Tabelle 21).
Dagegen enthalten Fraktion III und V ausgesprochen niedrige Werte - bis auf eine Ausnahme -. Die Erhöhung dieser Werte muß als pathologisch angesehen werden.

Diese unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von PROUT, THERET und ZONDAG (48, 81, 104, 125).
Besonders hingewiesen sei auf die Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ZONDAG (123), der bei malignen Tumoren des Ovars eine Erhöhung der LDH in Fraktion I und II bestimmte (≙ peak IV und V), die wir besonders deutlich in peak IV fanden.

2. SERUM von behandelten Patientinnen:

Auch hier läßt sich keine charakteristische Aussage von der Gesamtaktivität ableiten. In zwei Fällen konnte im Laufe der Behandlung mit Endoxan eine Abnahme der Gesamtaktivität beobachtet werden (Fall II; Fall VI). Wir neigen dazu, dieses Absinken als Therapieerfolg zu deuten (17, 35, 81, 98, 101, 117, 119) (Tabelle 14, 21).

Auffallend im Isoenzymmuster ist, daß sich die Hauptaktivität auf peak IV konzentriert, und damit die Gipfel der anderen Fraktionen niedriger werden. In Fraktion I und II zeichnet sich nach der Behandlung eine Normalverteilung ab.

B. ASCITES von

1. unbehandelten Patientinnen:

Es können fünf Fraktionen nachgewiesen werden. Auch hier bieten die Werte der Gesamtaktivität - z. T. sehr hoch - ein buntes Bild, das heute nochkeine endgültige Aussage zuläßt (Tabelle 15).

Der höchste Prozentsatz der Isoenzyme entfällt auf Fraktion I, gefolgt von Fraktion IV. Wir stimmen in unseren Ergeb-

nissen überein mit RICHTERICH (88, 89), der bei Ergüssen maligner Genese eine Erhöhung der γ-Fraktion nachgewiesen hat (Tabelle 22), (Abb. 22).
Da RICHTERICH (89) bei der Bestimmung der Isoenzyme mittels Adsorption-Elution mit DEAE-Sephadex und Stärkeblockelektrophorese vier Isoenzyme fand (α_1, α_2, β und γ) darf man annehmen, daß diese unseren peaks I bis IV entsprechen.

2. ASCITES von behandelten Patientinnen:

In zwei Fällen zeigen sich (Fall IX, Fall VII) niedrige Gesamtwerte, die den Angaben über erfolgreiche Therapie entsprechen (89, 117, 119). Im Fall II bemerkten wir trotz der hohen Werte eine Aktivitätsabnahme unter der Therapie. (Tabelle 16).

In der Verteilung der Isoenzyme bestehen weiterhin zwei Aktivitätsmaxima, wobei die Hauptaktivität jetzt nicht mehr in peak I, sondern in peak IV liegt, d. h. daß die Therapie (97) Einfluß auf das Isoenzymmuster hat. Die übrigen peaks verhalten sich auch unter der Therapie unauffällig (Tabelle 22).

Der Grad der Änderung im Isoenzymmuster ist eine Funktion der Behandlungsdauer (89).

C. GEWEBE:

In allen Fällen ließen sich fünf Fraktionen nachweisen. Wir haben versucht, die Ergebnisse anhand der Histologie zu ordnen. Das Isoenzymmuster der Malignome läßt aber keine Rückschlüsse auf die histologische Einordnung der Tumoren zu, denn ihr gemeinsames Merkmal besteht darin, daß sie im Laufe ihrer Entwicklung entdifferenzieren und zum Enzymmuster der Organe mit anaerobem Stoffwechsel gelangen (31, 77, 80, 103, 104).

In allen Fällen konnten wir drei Aktivitätsmaxima nach-

weisen: in Fraktion I, III und IV (Tabelle 23).
Das gesunde Ovar wird von PFLEIDERER (77) der Organgruppe II mit normalem O_2-Bedarf zugeordnet. (Zu dieser Gruppe gehören die glatte Muskulatur, Hoden, Knorpel, Lunge, Milz, Thymus, Prostata, Schilddrüse).

Es entfallen beim Ovar auf:

peak I = 0 % peak IV = 36 %

peak II = 19 % peak V = 9 % der Gesamtaktivität.

peak III = 36 %

Verglichen mit diesen Werten müssen die hohen Enzymaktivitäten in Fraktion I als pathologisch angesehen werden. Darin stimmen wir überein mit THERET, PFLEIDERER und WACHSMUTH (31, 77, 80,102, 103, 104).

Das Beispiel des behandelten Karzinoms weist eine deutliche Abnahme der Aktivität in Fraktion I auf, die Hauptaktivität liegt jetzt in Fraktion IV (101) (Tabelle 20, 23), (Abb. 23).

Die METASTASEN bieten ebenfalls das Bild mit drei maximalen Aktivitäten, mit Höchstwerten in Fraktion I und weichen in der Verteilung der Maxima nicht von den Werten der Primärtumoren ab (44).

Bei der Betrachtung der Gesamtaktivitäten finden wir bei den Metastasen erheblich niedrigere Werte als bei den Ovarialkarzinomen - in Übereinstimmung mit KURIHARA (64) (Tabelle 19).

BEISPIEL:

Fall		gemessene Gesamtaktivität (m.U./ml)		m.U./mg N
XVI	Gewebe	90 725,000	≙	50 969,101
XVI	Netz-Metastase	2 579,000	≙	5 861,363
VI	Ovarialgewebe	3 056,000		
VI	Corpus-Metastase	1 559,520	≙	17 522,696

Wie beschrieben von de FRANCISCIS u.a., HALL u.a., LAUDAHN, RONSKY u.a. und WRÓBLEWSKI (25, 35, 66, 90, 117, 119) sind die Gesamtaktivitäten im Cytoplasma sehr hoch, im Serum ausgesprochen niedrig. Im Erguß wiederum liegen die Werte höher als im Serum - entsprechend einem Enzymgefälle (66, 72, 89).

BEISPIEL:	gemessene Gesamtakt. (m.U./ml)		m.U./mg N
Serum	289,652	≙	34,876
Ascites	595,252	≙	85,647
Gewebe	90 725,000	≙	50 969,101

Die relative Verteilung der Isoenzyme ist unabhängig von der Höhe der Gesamtaktivität (88).
Um mehr aussagen zu können über die Isoenzymverteilung im Cytoplasma, untersuchten wir zusätzlich Erythrocyten von an Ovarialkarzinomen erkrankten Patientinnen.

Aktivitätsmaxima lagen bei peak III mit ca. 15 %, bei peak IV und V mit jeweils 40 % der Gesamtaktivität. (Diese Werte stimmen mit der Normalverteilung überein.) (116) (Tabelle 24), (Abb. 24).

Zusammengefaßt konnten wir Folgendes feststellen:

A. SERUM von

1. unbehandelten Patientinnen:

Es finden sich also im menschlichen Serum fünf Isoenzyme der LDH. Sie zeigen in quantitativer Hinsicht eine deutliche Differenz, je nachdem, ob man den gesunden oder den kranken, den cytostatisch behandelten oder den unbehandelten Organismus betrachtet.

Beim unbehandelten Ovarialkarzinom finden wir die höchste Aktivität in Fraktion IV, gefolgt von den Fraktionen I und II mit prozentual geringeren Aktivitäten (Tabelle 21), (Abb.21).

2. Im SERUM behandelter Patientinnen

liegt die höchste Aktivität in Fraktion IV (Tabelle 21), (Abb. 21).

B. ASCITES von:

1. unbehandelten Patientinnen:

Im Ascites unbehandelter Patientinnen ist die höchste Aktivität eindeutig nachweisbar in Fraktion I, gefolgt von den Fraktionen IV und III (Tabelle 22), (Abb. 22).

2. behandelten Patientinnen:

Die höchste Aktivität nach der Behandlung zeigt sich im Ascites in peak IV, die nächstaktive Fraktion ist die Fraktion I, weniger Aktivität ist in Fraktion II und III vorhanden (Tabelle 22), (Abb. 22).

C. GEWEBE:

Das unbehandelte Adenokarzinom weist die höchste Aktivität in Fraktion I auf, es schließen sich mit geringerer Aktivität die Fraktionen IV und III an (Tabelle 23), (Abb. 23).
Beim behandelten Adenokarzinom kommt es zu einem erheblichen Aktivitätsgewinn der Fraktion IV (Tabelle 23), (Abb. 23). Zu der uns sehr interessierenden Fragestellung, ob eine Relation zwischen unterschiedlichem mikroskopischem Bild der Tumoren und ihren Enzymmustern besteht, fanden wir:
Histologisch unterschiedliche Tumoren zeigen auch verschiedene Verteilungen der Isoenzyme. Dies konnten wir zeigen an Untersuchungen eines

PSEUDOMUCINÖSEN KYSTADENOMS (Fall XI)

Fraktion I = 17,57 %
Fraktion II = 4,03 %
Fraktion III = 24,91 %
Fraktion IV = 48,44 %
Fraktion V = 5,04 % der Gesamtaktivität.

und einer

METASTASE eines TUBEN-KARZINOMS im Ovar: (Fall VIII)

Fraktion I	=	72,01 %	
Fraktion II	=	5,60 %	
Fraktion III	=	15,51 %	
Fraktion IV	=	6,55 %	
Fraktion V	=	0,32 %	der Gesamtaktivität

Übereinstimmend damit fanden wir gleiche Rangfolge der Isoenzymaktivitäten (höchste Aktivität : Fraktion I, niedrigere Werte in Fraktion III und IV) auch in Netz- und Isthmusmetastasen (Tabelle 23), (Abb. 23).

Die KYSTADENOME zeigen höchste Aktivität des Isoenzyms in Fraktion I (Tabelle 23), (Abb. 23).

Unser Versuch, Beziehungen zwischen den untersuchten Materialien nachzuweisen, ist gelungen.
Vergleicht man die Gesamtaktivitäten beim unbehandelten Karzinom, so sind sie am höchsten im Cytoplasma der Karzinome, niedrigere Werte finden sich im Ascites. Die geringste Gesamtaktivität konnten wir im Serum nachweisen. Bei erfolgreicher Therapie nehmen die Gesamtaktivitäten im Cytoplasma, Ascites und Serum ab.

Der Vergleich der Isoenzyme im Karzinomgewebe und Ascites unbehandelter Patientinnen zeigt, daß sich die Muster entsprechen: höchste Aktivität liegt in Fraktion I, es folgen die Fraktionen IV und III mit geringeren Werten.
Nach der Behandlung finden wir in beiden Materialien sich entsprechende Maxima der Aktivitäten in Fraktion IV, d.h. also, daß der Tumor - wenn er auf die Therapie anspricht - wieder zu einem aeroben Stoffwechsel findet.

Der Therapieerfolg ist am Isoenzymmuster des Ascites abzulesen, da sich offensichtlich das Isoenzymmuster des Tumors in den Werten des Ascites widerspiegelt.

Anders verhält sich das Isoenzymmuster der LDH im Serum in den unbehandelten und behandelten Fällen. Wir können nur die Konzentration von zwei Gipfeln der Isoenzyme in Fraktion IV und I (unbehandelte Fälle) zu einem Maximum in Fraktion IV feststellen (nach Behandlung). (Tabelle 21), (Abb. 21).
Daraus müssen wir schließen, daß die im Serum vorhandene LDH nur zum Teil aus Tumorgewebe stammt, sonst müßten wir Übereinstimmung mit diesem Enzymmuster erwarten können. Die Serum-LDH ist also keine reine Tumor-LDH, die Werte werden sozusagen "verfälscht" von der LDH aus anderen Organen, z. B. Leber etc. Wir können aus diesen Werten nicht das Verhalten des Tumors erkennen.

Versuch: S E R U M - Fall XVII -

Das Serum hatte eine Gesamtaktivität von 149,65 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 70,50 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 2,12 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, III und IV. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 1 und Abbildung 1.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 142,92 m.U./ml/min

Davon enthält

peak I 8,87 %

peak III 15,47 %

peak IV 75,64 % der Gesamtaktivität.

Tabellen und Abbildungen wurden jeweils - zur besseren Orientierung - mit gleichen arabischen Zahlen versehen.
Die Tabellen 13 - 20 wurden nicht graphisch ausgewertet.

TABELLE 1

Versuch: S E R U M - Fall XVII -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
3	12,70	1,85	I
22	3,15	6,58	
23	3,15	2,74	
24	3,15	3,15	III
25	3,15	3,90	
26	9,50	12,67	
30	12,70	29,33	
31	31,80	9,67	
32	31,80	4,46	
33	22,25	6,20	IV
34	6,40	3,01	
35	3,15	2,29	

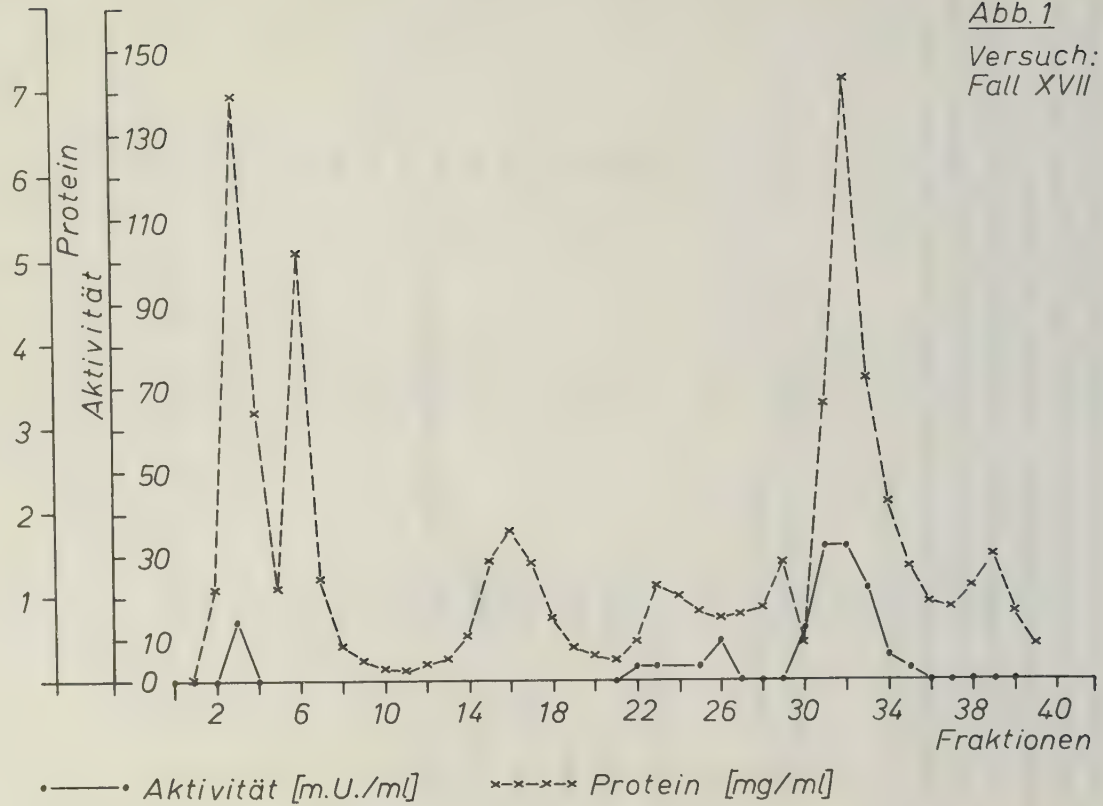


Abb. 1
Versuch: Serum
Fall XVII
Protein
Aktivität
7
6
5
4
3
2
1
150
130
110
90
70
50
30
10
0
2
6
10
14
18
22
26
30
34
38
40
Fraktionen
Aktivität [m.U./ml]
Protein [mg/ml]

Versuch: S E R U M - Fall XVI -

Das Serum hatte eine Gesamtaktivität von 289,65 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 59,50 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 4,87 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 2 und Abbildung 2.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 200,45 m.U./ml/min

Davon enthält

peak I	14,27 %	
peak II	1,57 %	
peak III	9,50 %	
peak IV	69,89 %	
peak V	4,76 %	der Gesamtaktivität

TABELLE 2

Versuch: S E R U M - Fall XVI -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
3	3,15	0,55	
4	3,15	1,04	
5	6,40	3,40	I
6	9,50	5,46	
7	6,40	7,15	
13	3,15	16,50	II
28	9,50	32,65	
30	6,40	15,96	III
32	3,15	9,41	
38	31,80	9,88	
39	25,50	6,28	
40	35,05	8,81	
41	6,40	1,96	IV
42	6,40	2,56	
43	9,50	5,31	
44	6,40	5,40	
46	3,15	4,15	V
48	6,40	5,52	

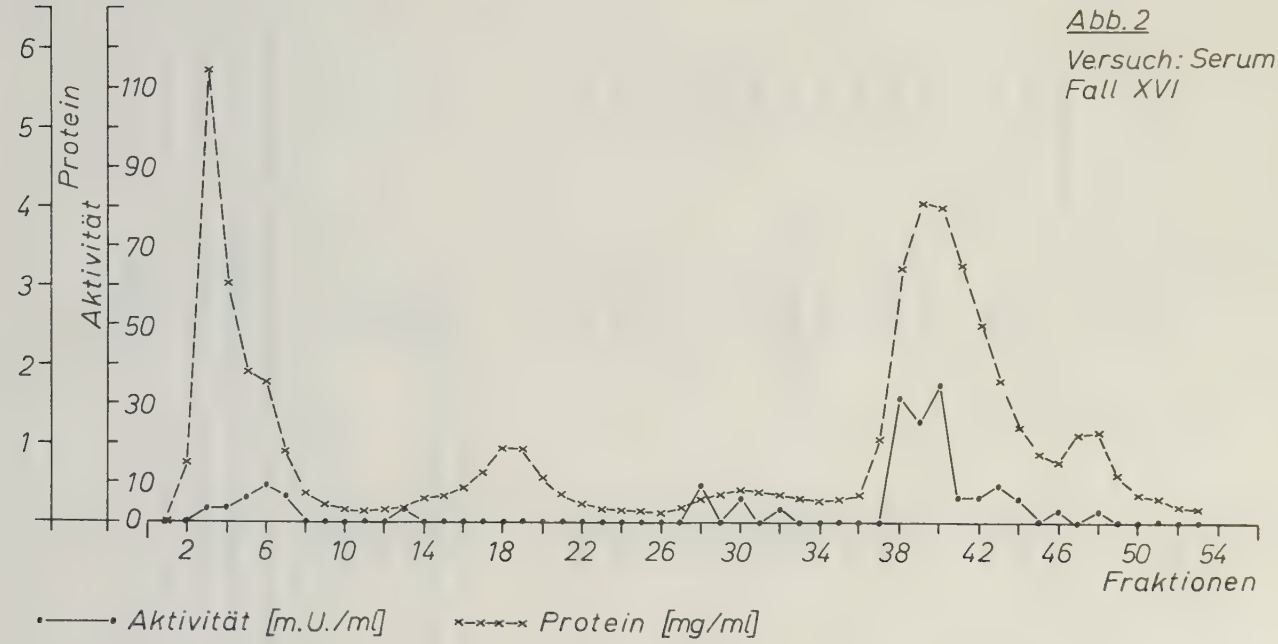


Abb. 2
Versuch: Serum
Fall XVI

Versuch: A S C I T E S - Fall VI -

Der Ascites hatte eine Gesamtaktivität von 1 976,85 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 63,60 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 31,08 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 3 und Abbildung 3.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 4 739,96 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	61,25 %
peak	II	14,37 %
peak	III	11,08 %
peak	IV	12,96 %
peak	V	0,34 % der Gesamtaktivität

TABELLE 3

Versuch: A S C I T E S - Fall VI -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	22,25	56,19	
2	47,75	128,71	
3	452,00	92,06	
4	592,10	153,79	
5	525,25	75,68	
6	668,50	126,85	
7	321,55	93,47	
8	117,75	90,58	
9	41,35	68,24	I
10	25,50	59,03	
11	22,25	66,23	
12	19,10	42,92	
13	15,95	21,85	
14	12,70	11,87	
15	9,50	71,43	
16	9,50	57,23	
18	12,70	9,77	
19	41,35	45,05	
20	105,05	124,47	
21	111,45	182,70	
22	92,35	212,30	
23	82,80	239,99	II
24	73,25	231,07	
25	60,45	252,94	
26	54,15	259,09	
27	47,75	224,18	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
28	60,45	163,38	
29	66,85	86,82	
30	63,70	51,37	
31	54,15	34,50	
32	54,15	31,85	III
33	54,15	27,21	
34	57,30	24,91	
35	57,30	23,88	
36	57,30	23,98	
37	76,40	22,34	
38	98,65	20,68	
39	89,10	18,30	
40	85,95	17,26	
41	76,40	14,72	IV
42	73,25	15,42	
43	57,30	15,66	
44	35,05	15,58	
45	22,25	15,67	
47	6,40	5,25	
48	6,40	3,79	V
49	3,15	1,75	

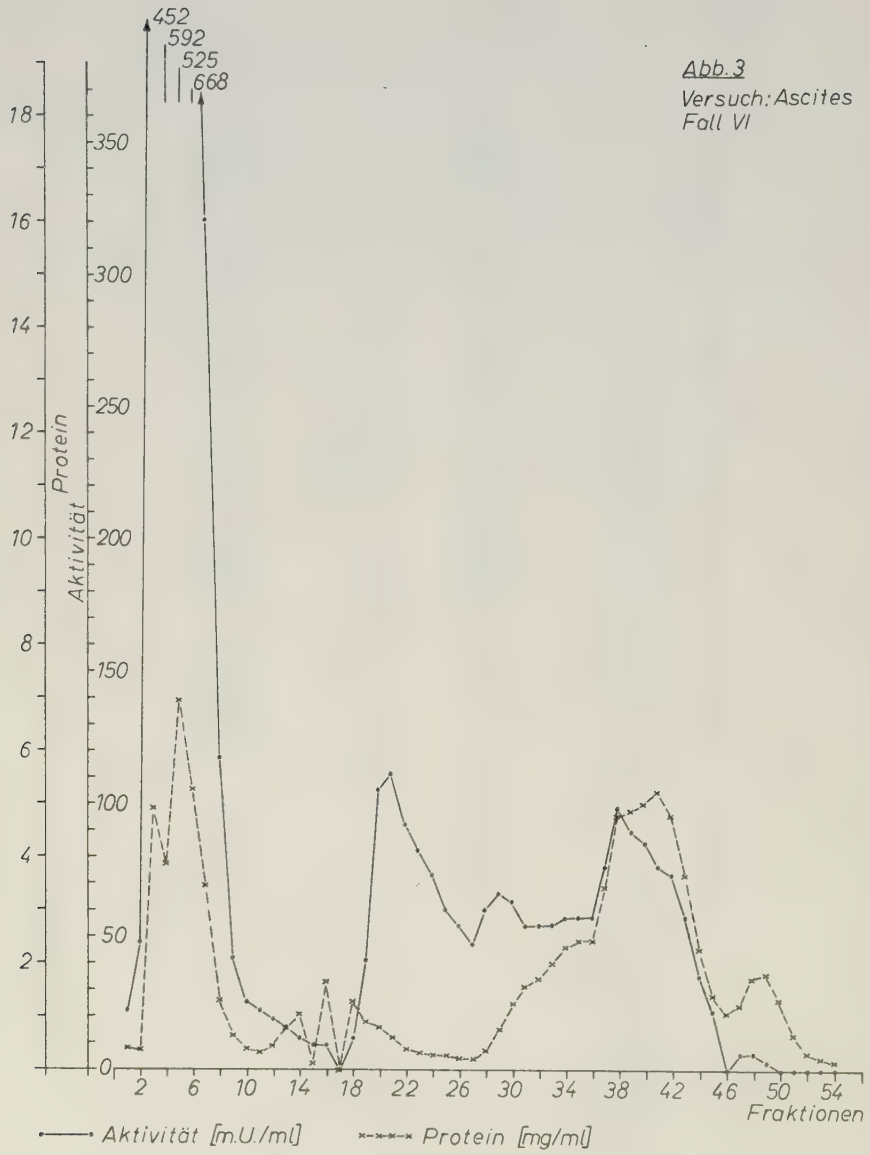


Abb. 3
Versuch: Ascites
Fall VI

Versuch: A S C I T E S - Fall II - (23.5.66)

Der Ascites hatte eine Gesamtaktivität von 942,30 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 67,50 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 13,96 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 4 und Abbildung 4.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 1 632,92 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	18,71 %
peak	II	16,18 %
peak	III	15,59 %
peak	IV	48,54 %
peak	V	0,98 % der Gesamtaktivität

TABELLE 4

Versuch: A S C I T E S - Fall II - (23.5.66)

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
2	15,95	13,75	
3	41,35	5,59	
4	38,20	5,02	
5	60,45	16,43	
6	63,70	15,88	
7	41,35	21,21	
8	12,70	18,90	I
9	3,15	8,85	
10	6,40	23,61	
11	9,50	25,07	
12	6,40	10,49	
13	6,40	7,36	
15	6,40	3,11	
18	15,95	20,40	
19	25,50	34,18	
20	38,20	53,06	
21	38,20	81,28	
22	35,05	100,43	II
23	31,80	112,77	
24	31,80	133,62	
25	22,25	110,71	
26	19,10	100,00	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
27	19,10	68,70	
28	28,65	55,63	
29	31,80	39,95	
30	31,80	30,88	III
31	28,65	23,29	
32	38,20	21,83	
33	44,60	22,08	
34	31,80	15,29	
35	47,75	22,74	
36	47,75	23,29	
37	76,40	27,29	
38	143,25	29,06	
39	168,75	30,08	
40	136,85	30,96	IV
41	82,80	32,34	
42	50,90	31,82	
43	22,25	24,19	
44	12,70	19,42	
45	3,15	6,30	
46	6,40	14,71	
47	3,15	3,85	V
48	6,40	3,88	

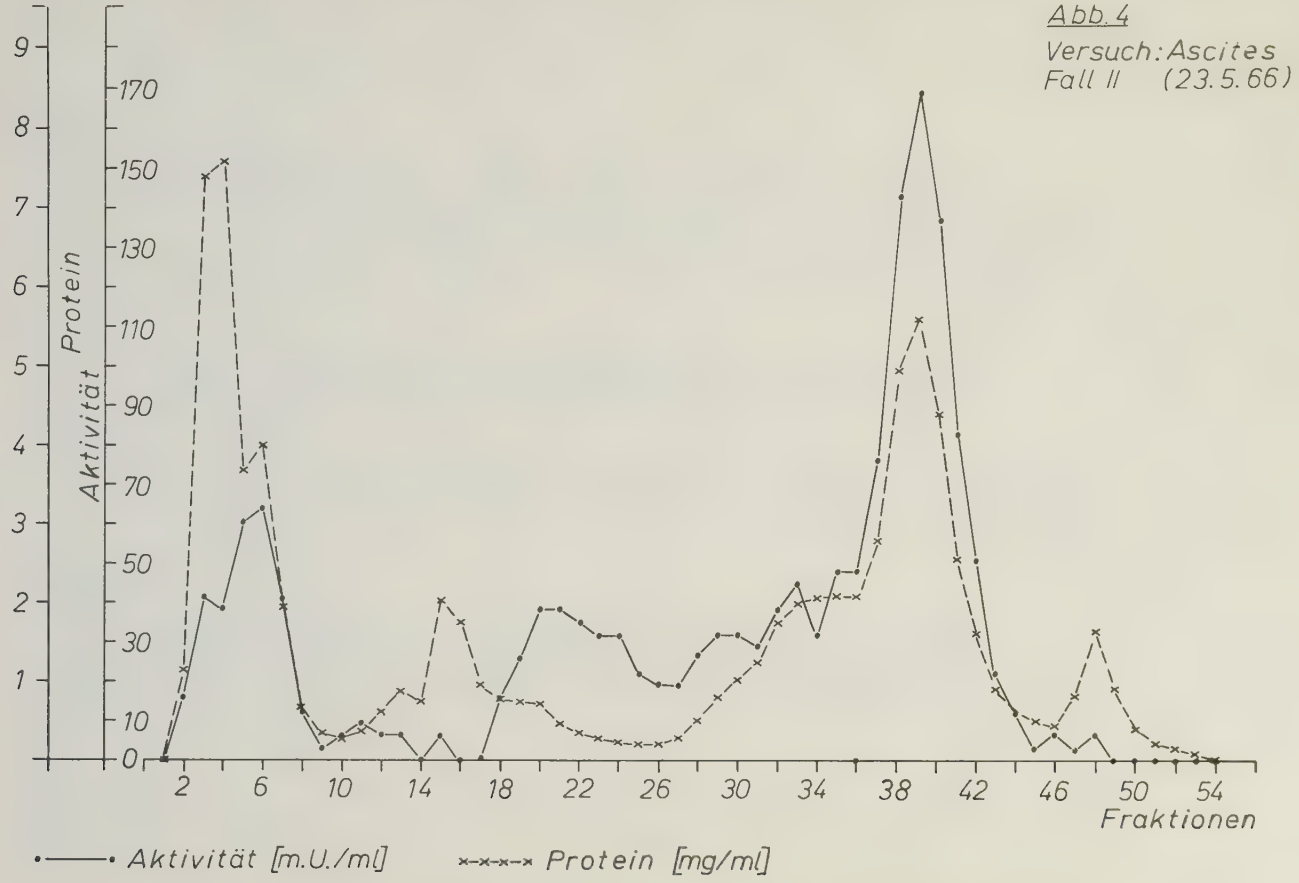


Abb. 4
Versuch: Ascites
Fall II (23.5.66)
Aktivität
Protein
0
10
30
50
70
90
110
130
150
170
1
2
3
4
5
6
7
8
9
2
6
10
14
18
22
26
30
34
38
42
46
50
54
Fraktionen
Aktivität [m.U./ml]
Protein [mg/ml]

Versuch: A S C I T E S - Fall II - (23.9.66)

Der Ascites hatte eine Gesamtaktivität von 738,50 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 48,00 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 15,39 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 5 und Abbildung 5.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 1 438,91 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	28,76 %	
peak	II	6,64 %	
peak	III	8,41 %	
peak	IV	55,98 %	
peak	V	0,22 %	der Gesamtaktivität

TABELLE 5

Versuch: A S C I T E S - Fall II - (23.9.66)

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	3,15	101,68	
2	15,95	25,56	
3	50,90	9,12	
4	57,30	8,19	
5	57,30	15,53	
6	92,35	18,36	
7	79,55	24,94	I
8	28,65	21,38	
9	12,70	26,57	
10	6,40	19,87	
12	6,40	12,12	
13	3,15	3,89	
17	6,40	2,75	
18	6,40	3,39	
19	6,40	5,66	
20	22,25	21,82	II
21	28,65	56,73	
22	12,70	29,88	
23	12,70	42,48	
24	25,50	105,81	
25	25,50	125,61	
26	19,10	101,60	
27	12,70	68,29	III
28	12,70	45,85	
29	15,95	40,28	
30	9,50	18,59	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
31	15,95	22,62	
32	19,10	14,92	
33	28,65	25,35	
34	35,05	24,01	
35	44,60	23,23	
36	47,75	22,96	
37	54,15	22,56	
38	92,35	23,32	
39	105,05	19,60	
40	98,65	18,86	IV
41	92,35	18,36	
42	70,00	19,02	
43	41,35	18,30	
44	25,50	22,55	
45	9,50	11,18	
46	15,95	25,64	
47	6,40	9,88	
48	3,15	2,74	
52	3,15	12,27	V

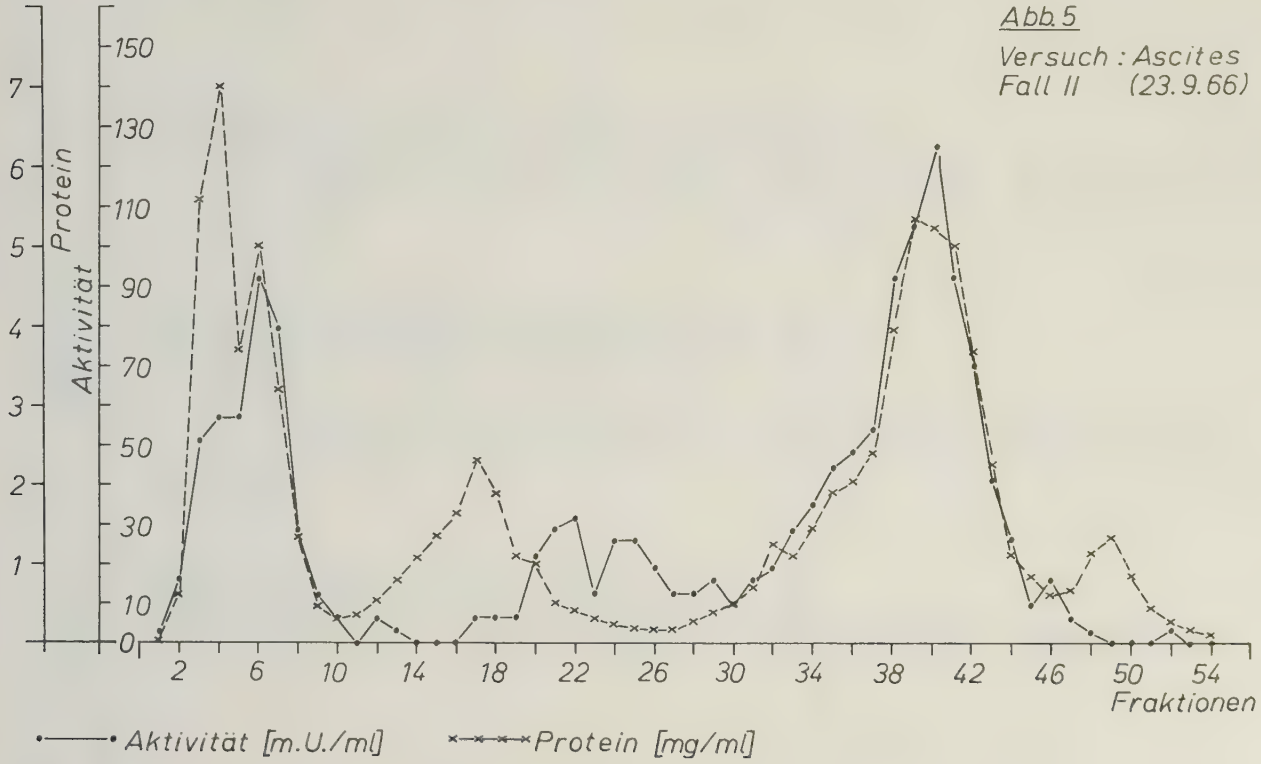


Abb. 5
Versuch : Ascites
Fall II (23.9.66)
Protein
Aktivität
0
1
2
3
4
5
6
7
10
30
50
70
90
110
130
150
2
6
10
14
18
22
26
30
34
38
42
46
50
54
Fraktionen
Aktivität [m.U./ml]
Protein [mg/ml]

Versuch: C Y T O P L A S M A -Fall XIV -

Das Cytoplasma hatte eine Gesamtaktivität von 6 685,00 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 18,40 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 363,32 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 6 und Abbildung 6.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 5 281,90 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	45,32 %
peak	II	5,85 %
peak	III	17,91 %
peak	IV	30,07 %
peak	V	0,84 % der Gesamtaktivität

TABELLE 6

Versuch: C Y T O P L A S M A - Fall XIV -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml./min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	3,15	137,04	
2	143,25	3255,68	
3	795,52	1657,33	
4	286,50	440,77	
5	38,20	126,49	
6	191,00	848,89	
7	350,49	937,14	
8	181,45	442,56	
9	149,65	121,67	
10	108,20	40,68	I
11	66,85	57,14	
12	28,65	81,62	
13	15,95	53,52	
14	9,50	39,92	
15	6,40	38,55	
16	6,40	48,48	
17	6,40	57,13	
18	6,40	60,37	
19	25,50	165,58	
20	35,05	273,82	
21	50,90	578,43	
22	44,60	768,95	
23	35,05	745,72	II
24	35,05	834,50	
25	38,20	848,89	
26	44,60	1114,98	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
27	60,45	1511,30	
28	254,99	2712,66	
29	350,49	3245,28	
30	159,49	1812,39	
31	50,90	652,59	
32	22,25	309,06	III
33	15,95	274,98	
34	9,5	172,73	
35	12,70	264,60	
36	9,50	211,11	
37	130,55	1279,89	
38	732,49	1565,15	
39	413,52	789,16	
40	152,80	397,92	
41	79,55	364,92	IV
42	44,60	365,56	
43	22,25	317,89	
44	12,70	254,02	
45	9,50	161,02	
46	9,50	117,28	
47	12,70	39,20	
48	3,15	9,76	V
49	3,15	23,88	
50	3,15	38,44	
51	3,15	58,37	

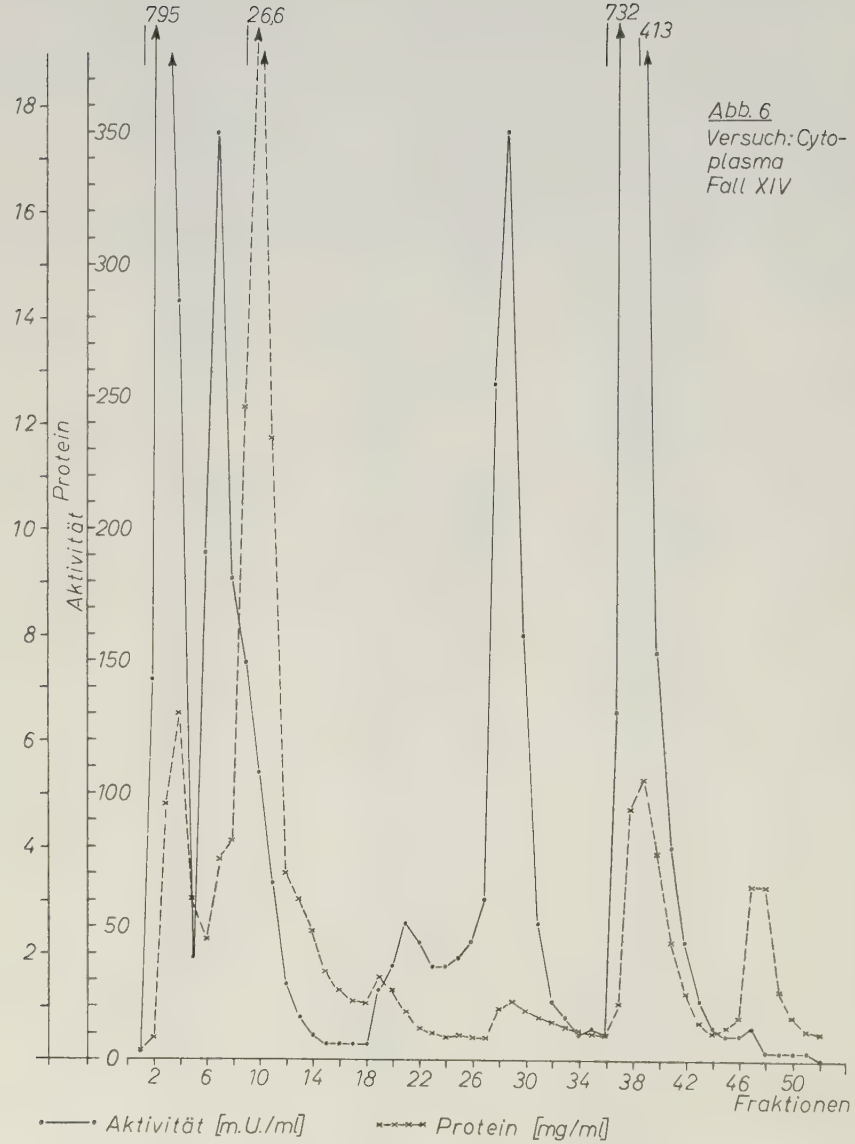


Abb. 6
Versuch: Cytoplasma
Fall XIV

Versuch: C Y T O P L A S M A - Fall IV -

Das Cytoplasma hatte eine Gesamtaktivität von 30 560,00 m.U./ml./min. Bei einem Proteingehalt von 16,20 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 1 886,42 m.U./mg. Protein. Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 7 und Abbildung 7.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 34 138,25 m.U./ml/min

Davon enthält

peak I 8,66 %

peak II 4,79 %

peak III 12,43 %

peak IV 73,30 %

peak V 0,81 % der Gesamtaktivität.

TABELLE 7

Versuch: C Y T O P L A S M A - Fall IV -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	3,15	10,27	
2	41,35	961,67	
3	382,00	737,45	
4	105,05	163,89	
5	181,45	497,12	
6	764,00	2182,86	
7	541,49	712,49	
8	286,50	553,09	
9	206,95	632,87	I
10	149,65	343,23	
11	98,65	249,75	
12	63,70	359,88	
13	41,35	382,89	
14	31,80	269,51	
15	22,25	182,39	
16	22,25	183,90	
17	15,95	173,36	
19	35,05	315,76	
20	213,25	1451,37	
21	382,00	3210,08	
22	254,99	2383,08	II
23	276,95	2826,02	
24	238,75	2808,82	
25	235,60	3464,69	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
26	251,45	4490,21	
27	280,10	5492,19	
28	686,99	7768,17	
29	1241,50	10176,23	
30	795,52	7040,00	
31	445,99	4744,57	III
32	254,99	3109,63	
33	127,30	1611,42	
34	85,95	1074,38	
35	73,25	893,28	
36	73,25	718,13	
37	191,00	1364,29	
38	20055,00	70865,72	
39	2069,49	4682,10	
40	986,52	2332,20	
41	413,52	1126,76	IV
42	254,99	920,54	
43	149,65	775,38	
44	130,55	900,34	
45	70,00	573,78	
46	73,25	494,93	
48	54,15	81,80	
49	25,50	80,44	
50	19,10	113,69	V
51	15,95	123,64	
52	9,50	89,62	
53	6,40	71,90	

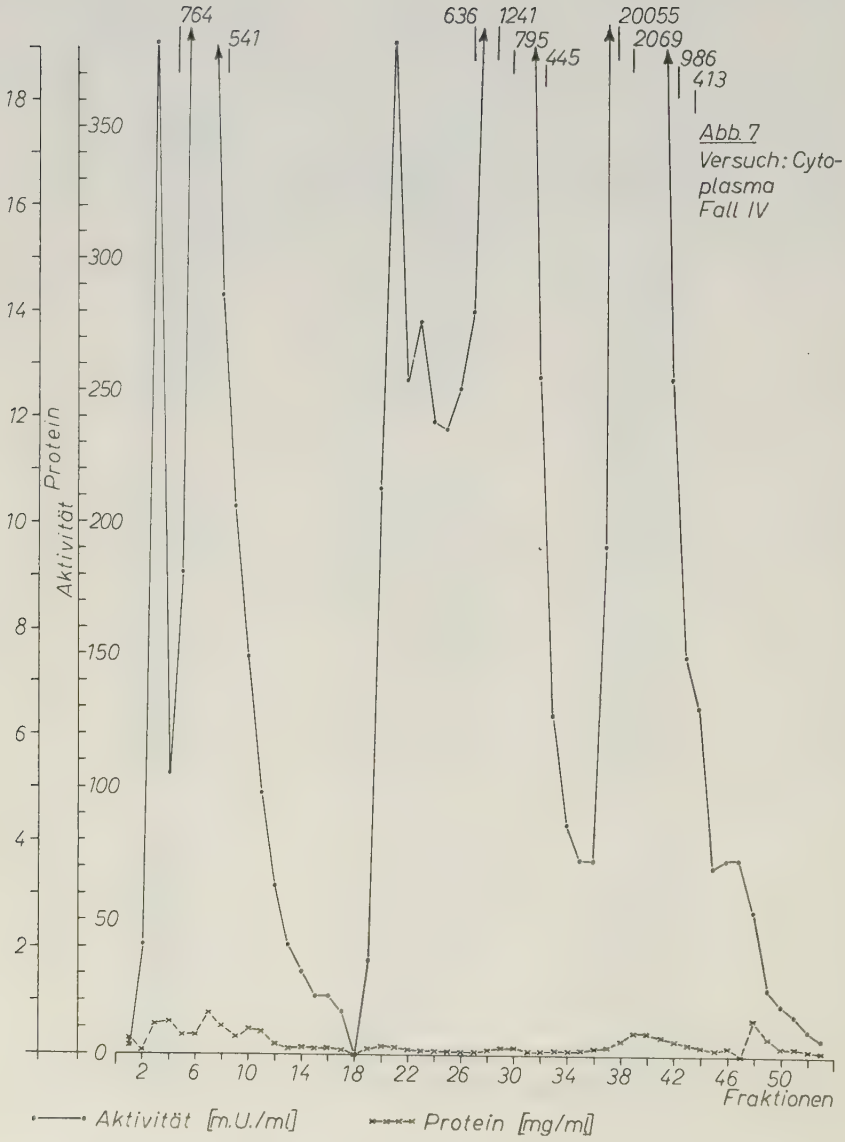


Abb. 7
Versuch: Cytoplasma
Fall IV

Versuch: C Y T O P L A S M A - Fall XV -

Das Cytoplasma hatte eine Gesamtaktivität von 35 019,90 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 85,00 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 1 584,61 m.U./mg Protein. Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 8 und Abbildung 8.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 7 750,89 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	78,19 %
peak	II	2,96 %
peak	III	10,06 %
peak	IV	8,46 %
peak	V	0,33 % der Gesamtaktivität.

TABELLE 8

Versuch: C Y T O P L A S M A - Fall XV -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	6,40	1066,50	
2	859,50	3704,74	
3	3310,03	2081,78	
4	732,49	595,52	
5	375,60	682,91	
6	270,55	715,75	
7	140,10	314,12	
8	98,65	364,03	
9	76,40	282,96	I
10	57,30	179,06	
11	44,60	212,38	
12	31,80	331,27	
13	22,25	285,28	
14	12,70	100,01	
15	9,50	46,57	
16	6,40	34,22	
17	6,40	53,77	
18	6,40	45,71	
19	22,25	117,12	
20	31,80	237,33	
21	38,20	415,22	
22	31,80	361,39	II
23	25,50	359,14	
24	25,50	424,98	
25	25,50	637,48	
26	22,25	927,17	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
27	41,35	1879,64	
28	162,35	1673,71	
29	254,70	1507,09	
30	152,80	1222,40	
31	76,40	749,02	
32	41,35	435,28	III
33	22,25	247,24	
34	15,95	173,36	
35	9,50	101,06	
36	3,15	25,42	
37	28,65	111,48	
38	261,00	383,83	
39	159,20	169,36	
40	89,10	114,23	
41	47,75	87,14	IV
42	28,65	80,03	
43	22,25	101,15	
44	12,70	88,82	
45	6,40	6,53	
46	12,70	14,11	
47	6,40	24,61	V
48	6,40	10,00	

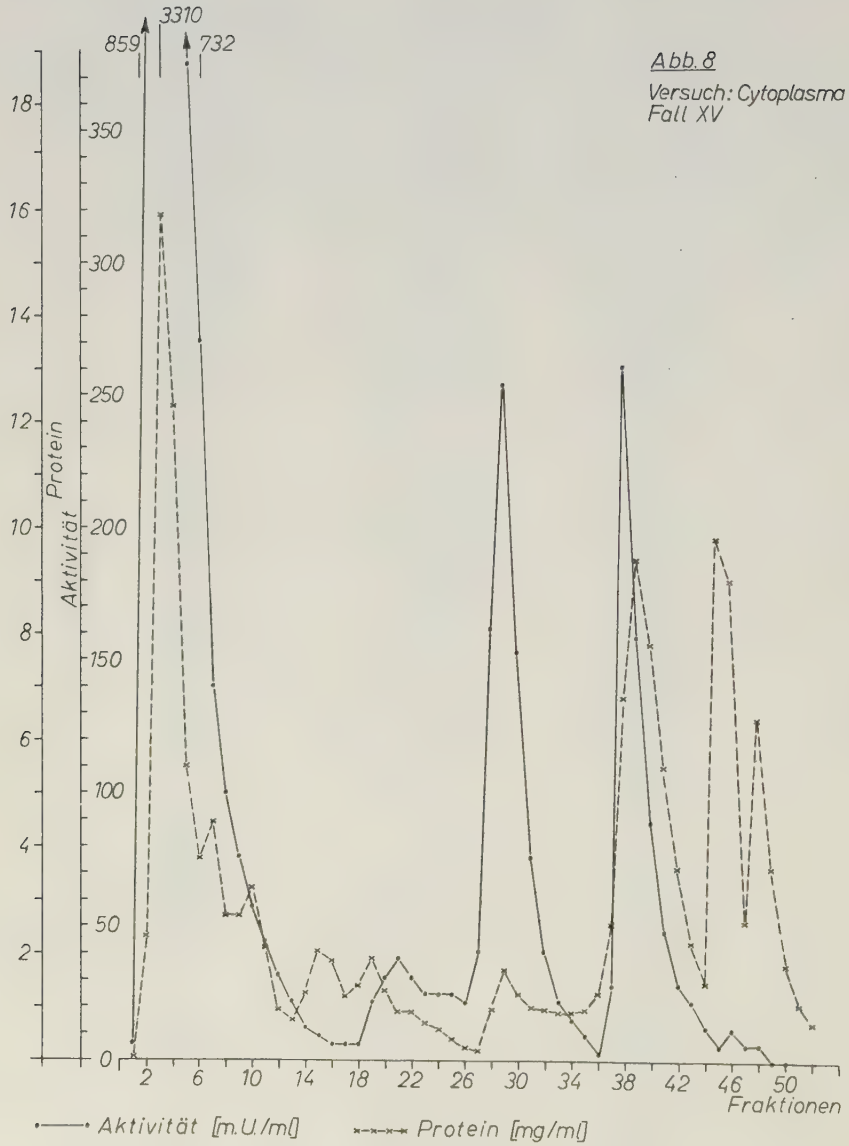


Abb. 8
Versuch: Cytoplasma
Fall XV

Versuch: M E T A S T A S E (Corpus uteri) - Fall VI -

Das Cytoplasma hatte eine Gesamtaktivität von 1 559,52 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 2,80 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 556,97 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I. II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 9 und Abbildung 9.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 630,06 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	28,31 %	
peak	II	9,07 %	
peak	III	21,73 %	
peak	IV	36,35 %	
peak	V	4,54 %	der Gesamtaktivität.

TABELLE 9

Versuch: M E T A S T A S E (Corpus uteri) - Fall VI -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
5	6,40	1066,50	
6	12,70	6350,50	
7	28,65	1193,75	I
8	25,50	12749,50	
11	6,40	2133,00	
13	6,40	2133,00	
30	6,40	6399,00	III
35	9,50	1583,33	
36	85,95	8595,00	
37	41,35	2953,72	
38	22,25	855,85	IV
39	22,25	2022,91	
40	12,70	1814,43	
41	9,50	3166,67	
42	6,40	3199,50	
43	6,40	492,23	
44	6,40	2133,00	
45	6,40	1066,50	
47	9,50	1900,00	
48	3,15	262,67	V
49	3,15	525,33	
50	6,40	355,50	

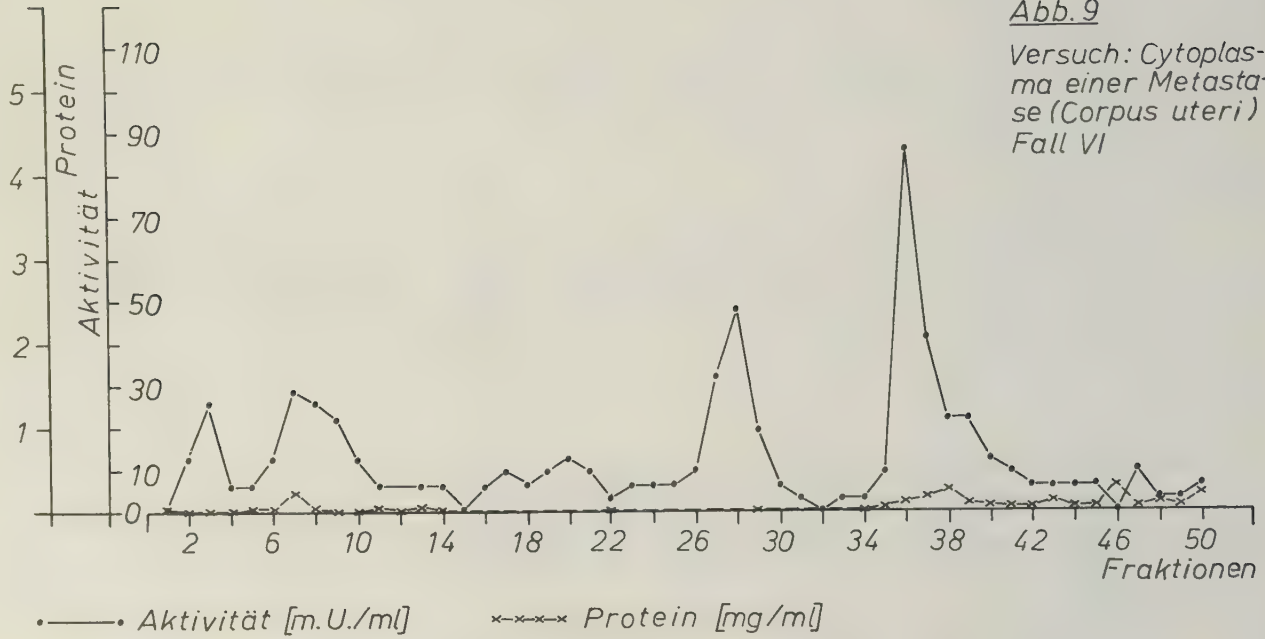


Abb. 9

Versuch: Cytoplasma einer Metastase (Corpus uteri) Fall VI

Versuch: M E T A S T A S E (Isthmus uteri) - Fall VI -

Das Cytoplasma hatte eine Gesamtaktivität von 15 920,00 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 22,30 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 713,90 m.U./mg. Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 10 und Abbildung 10.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 2 039,13 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	69,09 %
peak	II	5,62 %
peak	III	16,38 %
peak	IV	7,80 %
peak	V	1,08 % der Gesamtaktivität.

TABELLE 10

Versuch: M E T A S T A S E (Isthmus uteri) - Fall VI -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	3,15	315,20	
2	165,50	23643,14	
3	475,99	7933,18	
4	73,25	832,38	
5	25,50	566,64	
6	44,60	1114,98	
7	101,90	1377,01	
8	155,95	2436,75	
9	140,10	2694,21	I
10	95,50	2170,46	
11	54,15	5414,90	
12	28,65	924,19	
13	15,95	724,96	
14	6,40	319,95	
15	6,40	399,94	
16	9,50	1357,14	
17	6,40	711,00	
18	6,40	206,42	
19	15,95	886,06	
20	15,95	886,06	
21	15,95	938,18	
22	12,70	1270,10	II
23	12,70	747,19	
24	12,70	2116,83	
25	9,50	1187,50	
26	12,70	3175,25	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
27	31,80	7950,50	
28	140,10	14009,90	
29	85,95	4523,68	
30	31,80	3180,20	
31	15,95	2278,43	
32	3,15	394,00	III
33	3,15	450,29	
34	9,50	431,82	
35	9,50	791,67	
36	3,15	315,20	
37	44,60	1486,63	
38	60,45	1140,60	
39	22,25	505,73	
40	9,50	215,91	
41	9,50	256,76	IV
42	6,40	193,91	
43	3,15	143,27	
44	3,15	225,14	
46	3,15	68,52	
47	3,15	32,16	
48	3,15	47,76	V
50	3,15	98,50	
51	9,50	339,29	

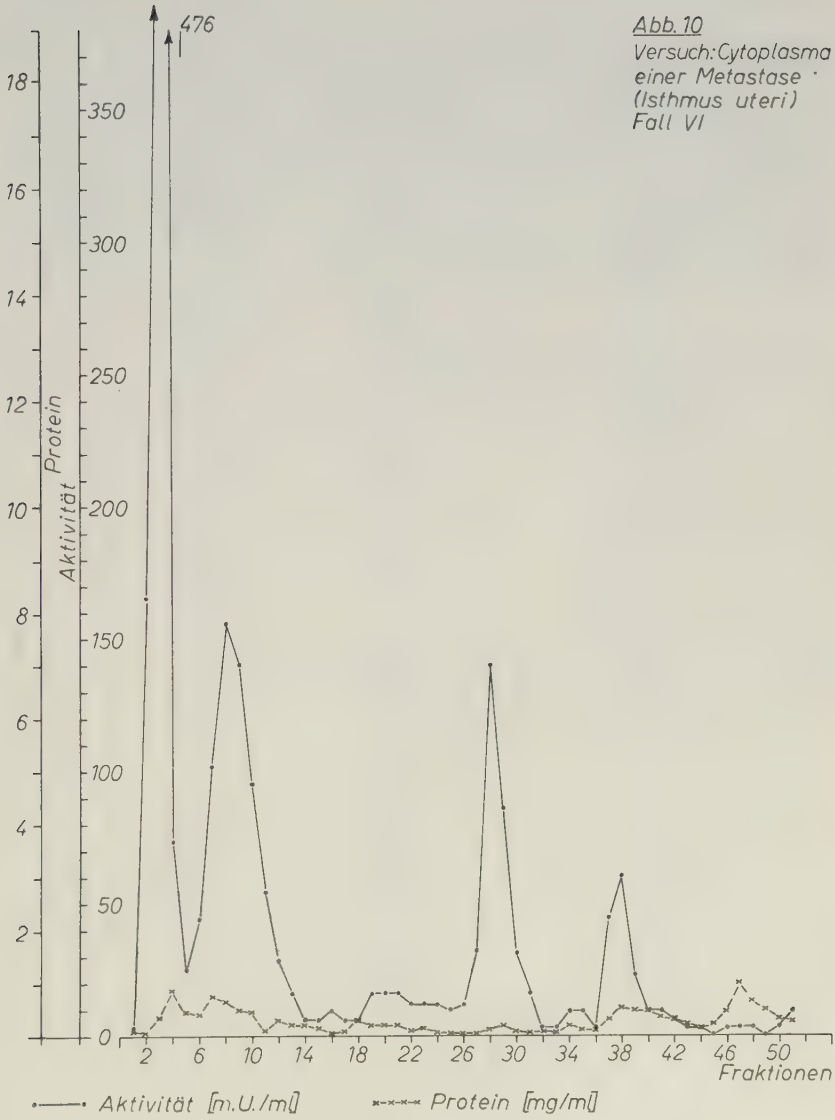


Abb. 10
Versuch: Cytoplasma einer Metastase (Isthmus uteri) Fall VI

Versuch: M E T A S T A S E (Omentum maius) - Fall XVI -

Das Cytoplasma hatte eine Gesamtaktivität von 2 579,00 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 51,60 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 49,98 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III und IV. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 11 und Abbildung 11.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 2 262,97 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	40,93 %
peak	II	8,16 %
peak	III	29,53 %
peak	IV	21,38 % der Gesamtaktivität.

TABELLE 11

Versuch: M E T A S T A S E (Omentum maius) - Fall XVI -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	3,15	394,00	
2	15,95	2658,17	
3	194,15	554,72	
4	70,00	79,55	
5	66,85	144,70	
6	121,00	699,42	
7	105,05	625,30	
8	92,35	628,22	
9	76,40	931,71	I
10	60,45	1590,84	
11	38,20	1910,00	
12	25,50	3642,72	
13	15,95	3189,80	
14	12,70	1058,42	
15	12,70	529,21	
16	9,50	179,25	
17	6,40	133,31	
18	12,70	317,53	
19	25,50	455,40	
20	38,20	955,00	II
21	38,20	1091,43	
22	47,75	1836,54	
23	22,25	767,31	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
24	31,80	1177,85	
25	31,80	883,39	
26	38,20	2247,06	
27	57,30	1790,63	
28	216,50	3183,81	
29	143,25	2469,83	III
30	70,00	1458,35	
31	38,20	909,52	
32	22,25	556,30	
33	9,50	316,67	
34	9,50	263,89	
36	9,50	287,88	
37	89,10	730,34	
38	210,10	925,55	
39	92,35	530,74	
40	41,35	277,53	IV
41	22,25	192,83	
42	12,70	138,05	
43	6,40	82,04	

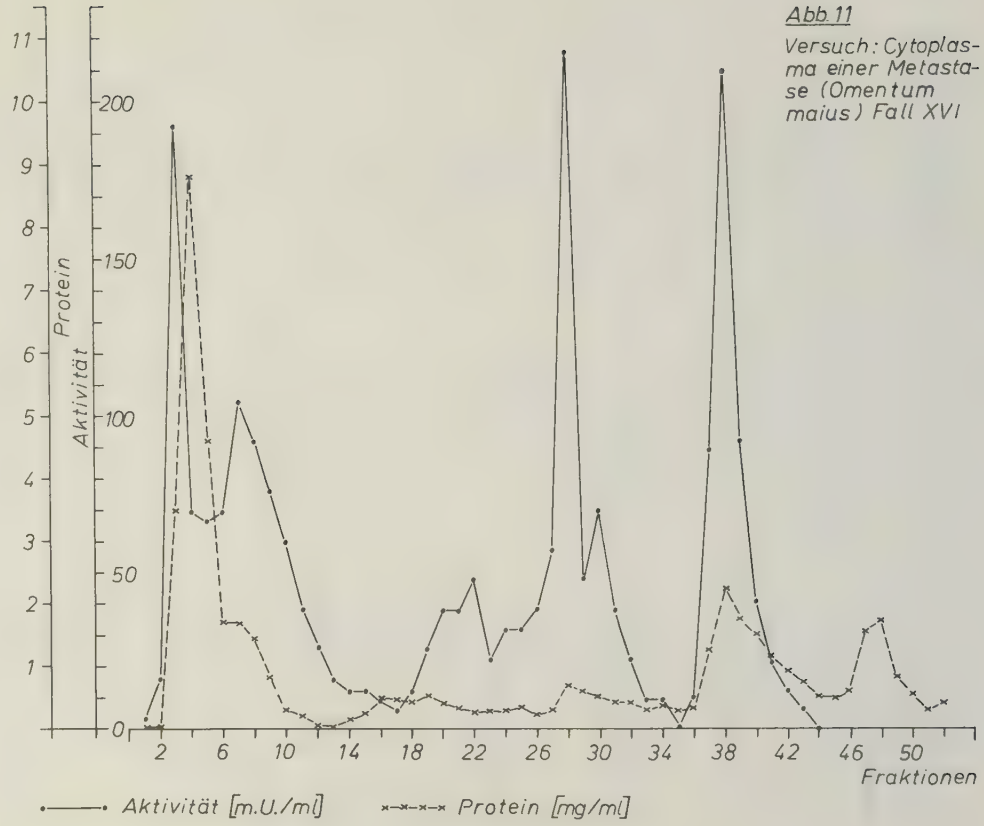


Abb. 11

Versuch: Cytoplasma einer Metastase (Omentum maius) Fall XVI

Versuch: E R Y T H R O C Y T E N - Fall XVIII -

Die Erythrocyten hatten eine Gesamtaktivität von 7 324,90 m.U./ml/min. Bei einem Proteingehalt von 85,00 mg/ml errechnete sich die spezifische Aktivität auf 86,18 m.U./mg Protein.
Die Fraktionierung ergab eine Aktivität der LDH in den peaks I, II, III, IV und V. Die Aktivität der LDH-Isoenzyme in den einzelnen Fraktionen und ihre spezifische Aktivität siehe Tabelle 12 und Abbildung 12.

Die Summe der Isoenzyme beträgt
Σ = 4 376,38 m.U./ml/min

Davon enthält

peak	I	0,36 %	
peak	II	3,49 %	
peak	III	14,47 %	
peak	IV	39,79 %	
peak	V	41,89 %	der Gesamtaktivität.

TABELLE 12

Versuch: E R Y T H R O C Y T E N - Fall XVIII -

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
1	6,40	139,11	
2	9,50	9,22	
3	41,35	1,41	
4	22,25	0,70	
5	6,40	0,74	
7	3,15	3,30	
9	12,70	37,60	I
10	6,40	37,20	
11	12,70	107,64	
12	12,70	111,41	
13	12,70	167,12	
14	6,40	799,88	
17	3,15	63,04	
18	3,15	63,04	II
20	6,40	95,51	
22	3,15	92,71	
25	3,15	126,08	
26	9,50	413,04	
27	9,50	413,04	
28	25,50	1019,96	
29	165,50	3940,52	
30	178,20	3791,55	III
31	121,00	2086,19	
32	54,15	846,08	
33	35,05	417,25	
34	22,25	271,37	
35	9,50	133,80	

Fraktion	Aktivität (m.U./ml/min)	spez. Aktivität (m.U./mg Prot.)	peak
36	9,50	169,64	
37	22,25	377,15	
38	891,01	8100,09	IV
39	541,49	4922,64	
40	152,80	1252,46	
41	124,15	697,47	
42	175,05	1190,83	
43	261,00	2806,47	
44	308,75	4824,25	
45	292,90	5049,98	
46	222,80	4368,67	
47	238,75	4340,91	
48	280,10	1102,76	V
49	31,80	278,96	
50	9,50	182,69	
51	3,15	92,71	
52	6,40	199,97	
53	3,15	116,74	

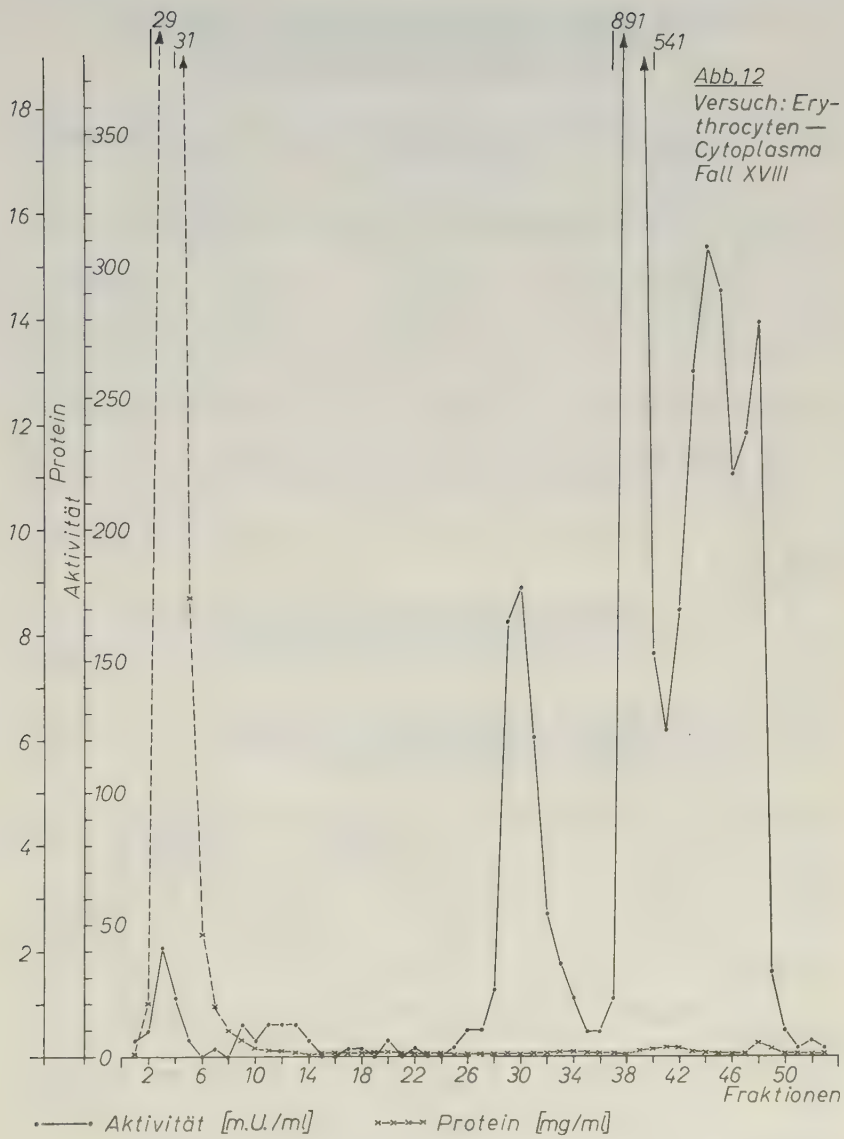

29
31
891
541
Abb. 12
Versuch: Erythrocyten — Cytoplasma
Fall XVIII
Aktivität
Protein
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
350
300
250
200
150
100
50
2
6
10
14
18
22
26
30
34
38
42
46
50
Fraktionen
Aktivität [m.U./ml]
Protein [mg/ml]

TABELLE 13

Gesamtaktivität der LDH im S E R U M
unbehandelter Patientinnen

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I,E.)	mg N/ml	m.U./mg N
I	101,90	1,67	8,24	12,37
XVI	289,65	4,87	8,31	34,88
IX	85,95	1,08	7,60	11,31
III	117,75	1,85	8,61	13,68
V	143,25	2,14	9,30	15,40

TABELLE 14

Gesamtaktivität der LDH im S E R U M
behandelter Patientinnen

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I. E.)	mg N/ml	m.U./mg N
VII	155,95	3,11	-	-
XVII	149,65	2,12	8,95	16,72
II (23.5.66)	369,30	6,38	7,87	46,92
II (23.9.66)	340,65	5,01	8,85	38,49
XIII	149,65	2,08	6,90	21,69
VI (29.9.66)	194,15	3,64	7,49	25,65
VI (7.10.66)	133,70	1,96	6,18	21,63

TABELLE 15

Gesamtaktivität der LDH im A S C I T E S
unbehandelter Patientinnen

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I.E.)	mg N/ml	m.U./mg N
V	353,35	7,73	7,64	46,25
I	261,00	7,03	5,80	45,00
XVII	623,90	11,62	7,15	87,26
XVI	595,25	10,82	6,95	85,65
XIII	308,75	3,41	7,40	41,72
VI	1976,85	31,08	7,49	263,93

TABELLE 16

Gesamtaktivität der LDH im A S C I T E S
behandelter Patientinnen

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I.E.)	mg N/ml	m.U./mg N
VII	191,00	4,57	6,06	31,52
II (23.5.66)	942,30	13,96	8,57	109,95
II (23.9.66)	738,50	15,39	4,11	179,68
IX	54,15	1,07	6,98	7,76

TABELLE 17

Gesamtaktivität der LDH im C Y T O P L A S M A
unbehandelter Adenokarzinome

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I.E.)	mg N/ml	m.U./mg N
XII	71 940,20	2 625,55	2,00	35 970,10
XVI	90 725,00	3 228,65	1,78	50 969,10
XIV	6 685,00	363,32	1,17	5 713,68
VI	3 056,00	404,77	-	-
XV	35 019,90	1 584,61	1,84	19 032,55

TABELLE 18

Gesamtaktivitäten der LDH im C Y T O P L A S M A
von:

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I.E.)	mg N/ml	m.U./mg N
2 KYSTADENOMEN				
V	48 389,90	1 691,95	2,25	21 506,62
X	18 460,20	816,82	0,95	19 431,79
1 PSEUDO-MUCINÖSEN KYSTADENO-KARZINOM				
XI	40 020,00	1 667,46	2,20	19 100,00
1 TUBEN-KARZINOM				
VIII	74 805,20	1 502,11	-	-

TABELLE 19

Gesamtaktivität der LDH im C Y T O P L A S M A
der Metastasen von Ovarialkarzinomen

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I.E.)	mg N/ml	m.U./mg N
XVI (Oment.maius)	2 579,00	49,98	0,44	5 861,36
VI (Isthmus uteri)	15 920,00	713,90	0,31	51 354,84
VI (Corpus uteri)	1 559,52	556,97	0,09	17 522,70

TABELLE 20

Gesamtaktivität der LDH im C Y T O P L A S M A
eines behandelten Adeno-Karzinoms

Fall	gemessene Aktivität (m.U./ml)	spezifische Aktivität (I.E.)	mg N/ml	m.U./mg N
IV	30 560,00	1 886,42	1,58	19 341,77

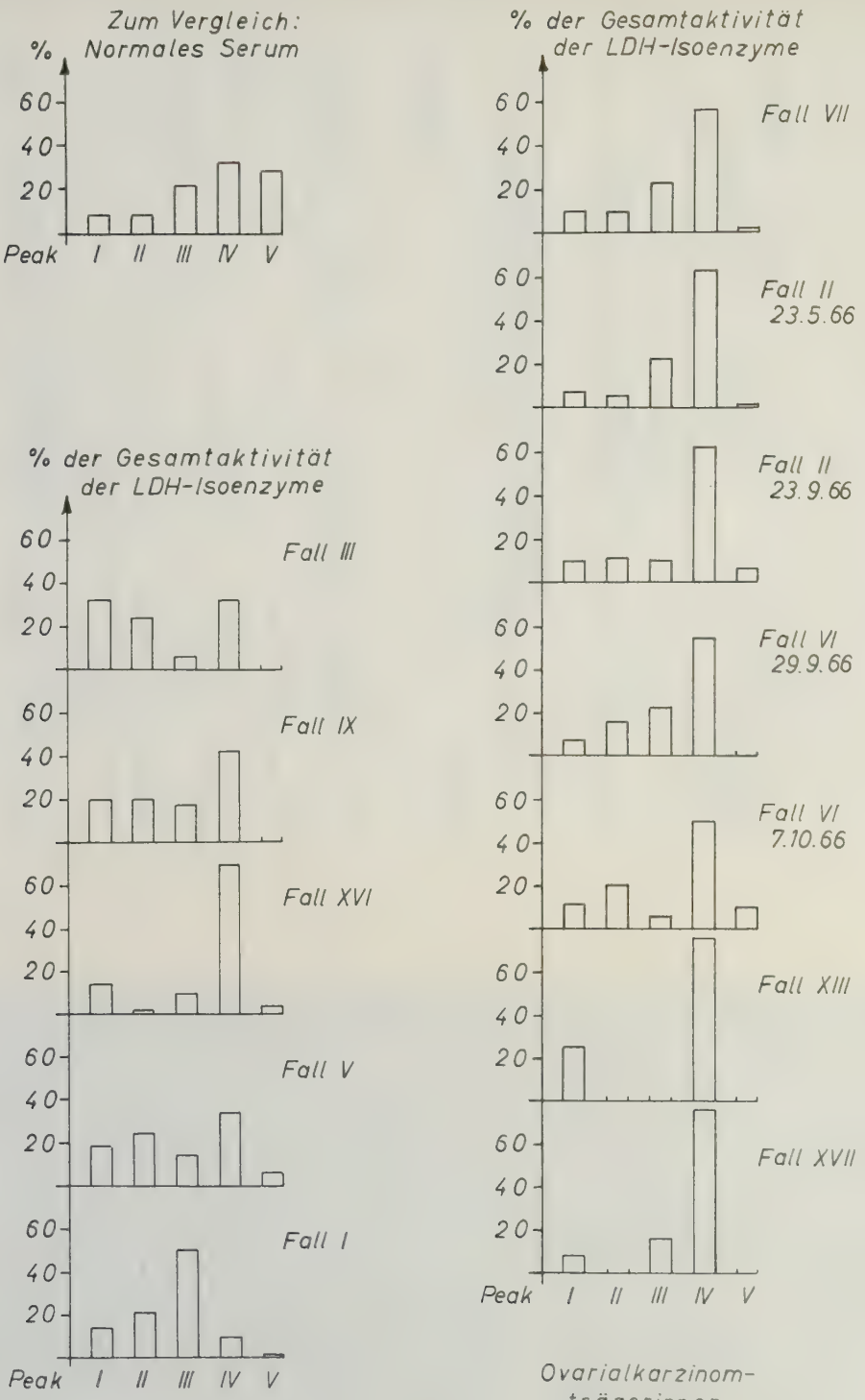


Abb. 21

Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im Serum

TABELLE 21

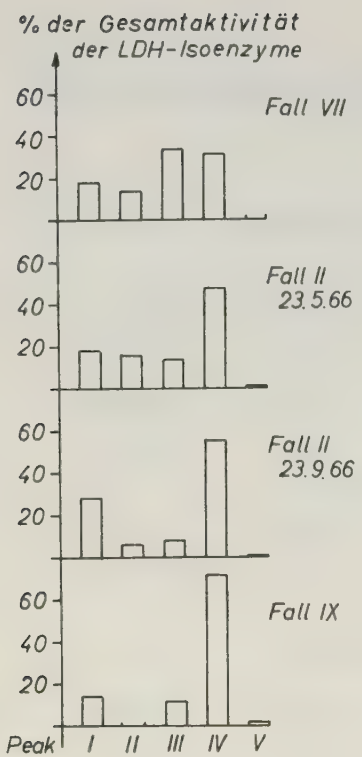
Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im S E R U M

A. OVARIALKARZINOM-Trägerinnen, unbehandelt

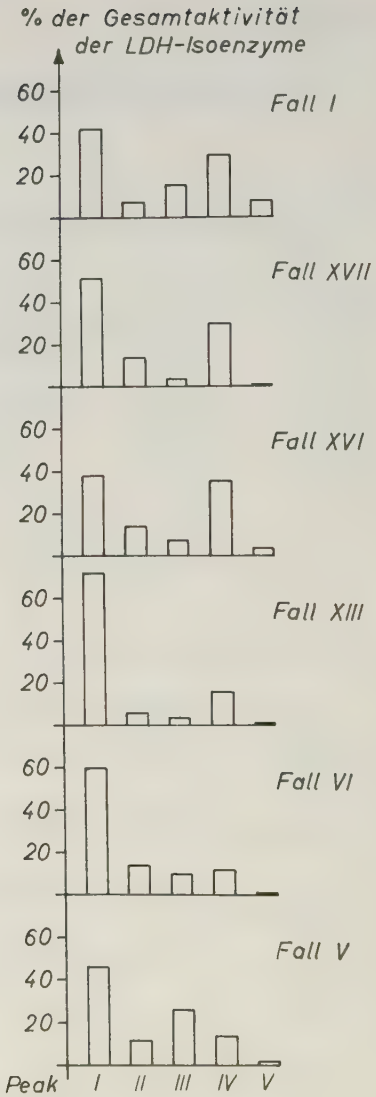
Fall	Peak I	Peak II	Peak III	Peak IV	Peak V
III	32,05 %	25,99 %	7,98 %	33,97 %	-
IX	20,57 %	20,53 %	17,61 %	41,28 %	-
XVI	14,27 %	1,57 %	9,50 %	69,89 %	4,76 %
V	17,71 %	25,05 %	14,56 %	35,38 %	7,29 %
I	14,43 %	21,15 %	51,74 %	11,84 %	0,84 %

B. OVARIALKARZINOM-Trägerinnen, behandelt

VII	9,87 %	9,89 %	22,35 %	55,39 %	2,48 %
II (23.5.66)	7,18 %	5,77 %	22,58 %	63,51 %	0,95 %
II (23.9.66)	9,47 %	11,68 %	10,95 %	61,33 %	6,56 %
VI (29.9.66)	7,12 %	15,45 %	22,62 %	54,82 %	-
VI (7.10.66)	11,83 %	20,40 %	6,72 %	49,20 %	11,85 %
XIII	23,78 %	-	-	76,22 %	-
XVII	8,89 %	-	15,47 %	75,64 %	-



Ovarialkarzinom-trägerinnen, behandelt



Ovarialkarzinom trägerinnen, unbehandelt

Abb. 22

Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im Ascites

TABELLE 22

Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im A S C I T E S

A. OVARIALKARZINOM-Trägerinnen, unbehandelt

Fall	Peak I	Peak II	Peak III	Peak IV	Peak V
I	42,09 %	6,97 %	16,98 %	29,97 %	3,99 %
XVII	52,45 %	14,75 %	3,29 %	29,19 %	0,32 %
XVI	37,14 %	13,77 %	7,76 %	36,43 %	4,90 %
XIII	72,49 %	6,69 %	4,09 %	16,00 %	0,74 %
VI	61,25 %	14,37 %	11,08 %	12,96 %	0,34 %
V	45,78 %	11,80 %	26,59 %	13,47 %	2,35 %

B. OVARIALKARZINOM-Trägerinnen, behandelt

VII	18,51 %	14,65 %	34,27 %	32,58 %	-
II (23.5.66)	18,71 %	16,18 %	15,59 %	48,54 %	0,98 %
II (23.9.66)	28,76 %	6,64 %	8,41 %	55,98 %	0,22 %
IX	14,28 %	-	11,41 %	71,47 %	2,83 %

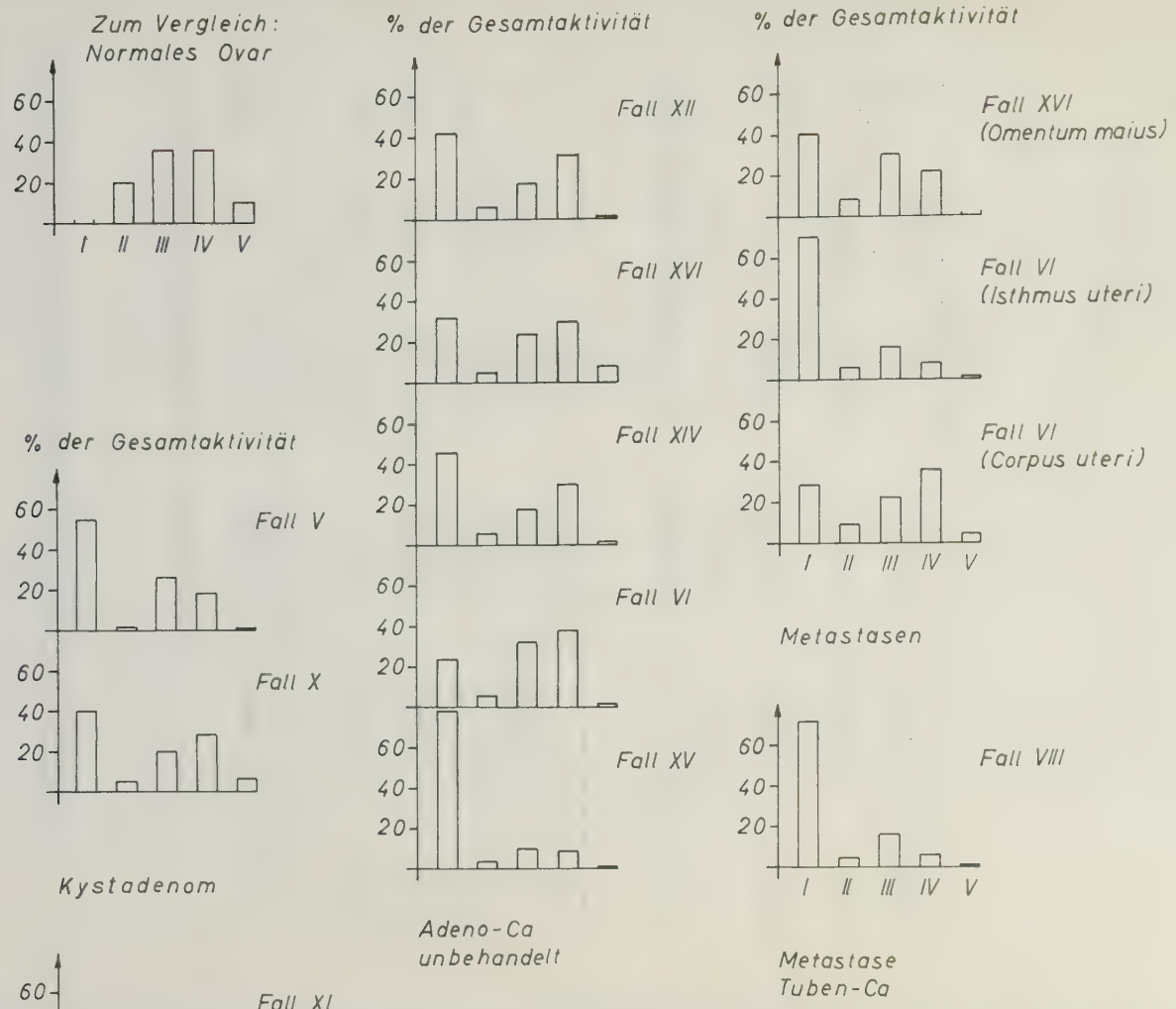


Abb. 23

Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im Karzinomgewebe:

A. Histologisch unterschiedlicher Ovarial-Tumoren

B. Metastasen von Ovarialneoplasmen

TABELLE 23

Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme
im K A R Z I N O M G E W E B E

A: Histologisch unterschiedlicher OVARIAL-TUMOREN

Fall	Peak I	Peak II	Peak III	Peak IV	Peak V
ADENO-KARZINOME, unbehandelt					
XII	42,25 %	5,94 %	18,12 %	31,87 %	1,83 %
XVI	33,06 %	5,08 %	23,18 %	30,80 %	7,88 %
XIV	45,32 %	5,85 %	17,91 %	30,06 %	0,84 %
VI	23,64 %	5,11 %	31,32 %	38,02 %	1,91 %
ADENO-KARZINOM , behandelt					
IV	8 ,66 %	4,79 %	12,43 %	73,30 %	0,81 %
KYSTADENOME					
V	53,50 %	1,49 %	25,97 %	18,89 %	0,15 %
X	40,24 %	5,20 %	20,40 %	27,28 %	6,88 %
PSEUDOMUZINÖSES KYSTADENOM					
XI	17,57 %	4,03 %	24,91 %	48,44 %	5,04 %

B: Metastasen von OVARIAL-NEOPLASMEN

Fall	Peak I	Peak II	Peak III	Peak IV	Peak V
XVI (Oment. maius)	40,93 %	8,16 %	29,53 %	21,38 %	-
VI (Isthmus ut.)	69,09 %	5,62 %	16,38 %	7,80 %	1,08 %
VI (Corpus uteri)	28,31 %	9,07 %	21,73 %	36,35 %	4,54 %
VIII (Tube)	72,01 %	5,60 %	15,51 %	6,55 %	0,32 %

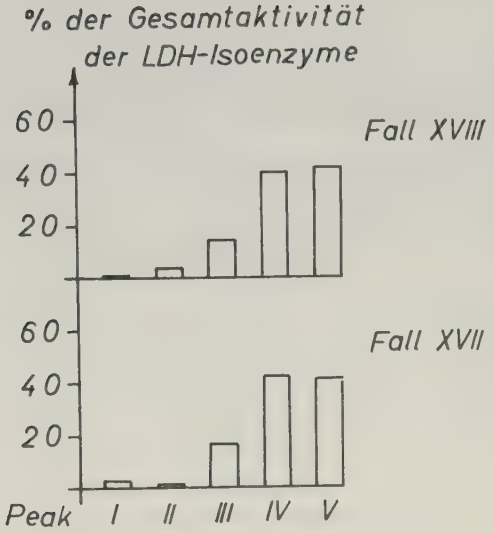


Abb. 24

Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme in Erythrocyten

TABELLE 24

Prozentuale verteilung der LDH-Isoenzyme in E R Y T H R O-C Y T E N

Fall	Peak I	Peak II	Peak III	Peak IV	Peak V
XVIII	0,36 %	3,49 %	14,47 %	39,79 %	41,89 %
XVII	2,05 %	0,79 %	15,70 %	41,22 %	40,22 %

VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

Im Vorstehenden wurde anhand von ca. 40 Versuchen die Verteilung der LDH-Isoenzyme bei malignen Ovarialtumoren untersucht.
Wir prüften säulenchromatographisch Serum, Ascites und Cytoplasma von Trägerinnen unbehandelter und behandelter (Endoxan resp. Strahlentherapie) Karzinome.

Dabei wurden typische Verteilungsmuster gefunden, die wir den Normalwerten in Serum, Erythrocyten und Gewebe gegenüberstellten und mit den Forschungsergebnissen anderer Autoren auf diesem Gebiet verglichen.

Mit dieser Arbeit wird eine weitere diagnostische Möglichkeit zur Erkennung maligner Tumoren aufgezeigt. Es konnte am Beispiel des Ovarialkarzinoms demonstriert werden, daß jeder entdifferenzierte maligne Tumor eine - auch serologisch faßbare - typische Aktivitätserhöhung der Isoenzyme in den Fraktionen I und IV aufweist.
Dies dürfte insbesondere für das diagnostisch schwer faßbare und prognostisch ungünstige Ovarialkarzinom von Bedeutung sein.

1 ABABEI, L.
Enzymic regulative mechanisms of lactic dehydrogenase
Folia Haematol. 83, 452 (1965)

2 AMELUNG, D.
Die Heterogenität von Fermenten in den Organen und im Serum
Dtsch. Med. Wschr. 86, 731 (1961)

3. AMELUNG, D.
Die Heterogenität von Fermenten im Serum
Blut 8, 348 (1962)

4 AMELUNG, D. u. H.D. HORN
Fermentaktivitätsbestimmung im Serum beim Herzinfarkt
Dtsch. Med. Wschr. 81, 1701 (1956)

5 AMELUNG, D., H.D. HORN u. E. SCHRÖDER
Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Fermenteliminationaus dem Serum
Klin. Wschr. 36, 963 (1958)

6 AMELUNG, D., L. HOFMANN u. L. OTTO
Untersuchungen zur Haltbarkeit der Fermentaktivität im Serum
Dtsch. Med. Wschr. 91, 851 (1966)

7 AMES, I.H., H.G. ALBAUM a. W. ANTOPOL
Comparison of enzyme activity on malignant and adjacent uninvolved tissue
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 116,1013(1964)

8 APPELLA, E. a. C.L. MARKERT
Dissociation of lactate dehydrogenase into subunits with guanidine hydrochloride
Biochem.and Biophys.Res.Comm.6,171(1961)

9 APPLEBY, C.A. a. R.K. MOETON
Crystalline cytochrome b_2 and LDH of yeast
Nature 173, 749 (1959)

10 BACH, S.J., M. DIXON a. L.G. ZERFAS
Yeast LDH and cytochrome b_2
Biochem. J. 40, 229 (1946)

11 BÄR, U., E. SCHMIDT u. W. SCHMIDT
Enzymmuster und Isoenzyme menschlicher Tumoren
Klin. Wschr. 41, 977 (1963)

12 BEET, A.E.
Potassium permanganate in the Kjeldahlmethod for the determination of nitrogen in organic substances
Nature 175, 513 (1955)

13 BEISENHERZ, G., Th. BÜCHER, H.J. BOLTZE, R. CZOK, K.H. GARBADE, E. MEYER-ARENDT u. G. PFLEIDERER

Diphosphofructose-Aldolase, Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase, Milchsäuredehydrogenase, Glycerophosphat-Dehydrogenase und Pyruvatkinase aus Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang

Z. Naturforsch. 8b, 555 (1953)

14 Biochemica Test Combination

LDH-UV-Test

1. Auflage, Februar 1964
C.F. Boehringer u.S. GmbH
Mannheim, Biochemische Abteilung

15 BLANCO, A. a. W.H. ZINKHAM

Lactate dehydrogenase in human testis

Science 139, 601 (1963)

16 BOYER, S.H., D.C. FANIER a. E.J. WATSON-WILLIAMS

Lactate dehydrogenase variant from human blood: Evidence for molecular subunits

Science 141, 642 (1963)

17 BRINDLEY, C.O. a. F.L. FRANCIS

Serum lactic dehydrogenase and glutamic-oxaloacetic transaminase correlations with measurements of tumor masses during therapy

Cancer Res. 23, 112 (1963)

18 BÜRGI, H., U. WIESMANN u. R. RICHTERICH

Diagnostik der LDH-Isoenzyme bei Pleuraergüssen

Schweiz. Med. Wschr. 94, 1242 (1964)

19 CAHN, R.D., N.O. KAPLAN, L. LEVINE a. E. ZWILLING

Nature and development of lactic dehydrogenase

Science 136, 962 (1962)

20 CENCIOTTI, L. a. A. MARIOTTI

Lactic dehydrogenase isoenzymes in blood serum. I. Experimental tumors

Pathologica 56, 191 (1964)

21 CHILSON, O.P., L.A. COSTELLO a. N.O. KAPLAN

The mechanism of hybridization of lactic dehydrogenases in vitro

Biochemistry 4, 271 (1965)

22 DIXON, M.

LDH from YEAST: In methods in enzymology; V.I by S.P. Colwick and N.O. Kaplan

Academic Press Inc. Publishers
New York 444 (1955)

23 DUBACH, U.C.
Organspezifische Diagnose mit Hilfe von Isoenzymen der Serumlactatdehydrogenase
Schw. Med. Wschr. 92, 1436 (1962)

24 ENGLHARDT-GÖLKEL, A., R. LÖBEL, W. SEITZ u. I. WOLLER
Über das Verhalten und die Herkunft glykolytischer Serumenzyme beim Menschen und ihre diagnostische Bedeutung
Klin. Wschr. 36, 462 (1958)

25 De FRANCISCIS, V., L. CARRATU a. A.D. FILIPPO
Enzymes in pleural fluids
Arch. Tisiol. Mal. App. Respirat. 21, 107 (1966)

26 FRÖHLICH, Chr.
Elektrophoretische Isoenzym-Auftrennungen der Lactatdehydrogenase im Agargel
Z. Klin. Chem. 3, 137 (1965)

27 FRÖHLICH, Chr. u. A.KELLER
LDH-Isoenzymmuster in Pleuraergüssen benigner und maligner Ätiologie und ihre diagnostische Bedeutung
Klin. Wschr. 45, 457 (1967)

28 GABRIEL, H.
Die Heterogenität der Lactatdehydrogenase in den verschiedenen Anteilen des Schweineovars
Med. Diss. (1966)

29 GERLACH, U. u. H. KRONSBEIN
Vergleich der Enzymaktivitäten von Blutserum und Erguß
Klin. Wschr. 37, 595 (1959)

30 GIBSON, D.M., E.O. DAVISSON, B.K. BACHAWAT, B.R. RAY a. C.S. VESTLING
Rat liver LDH.
I. Isolation and chemical properties of the crystalline enzyme
J. Biol. Chem. 203, 397 (1953)

31 GOLDMAN, R.D., N.O. KAPLAN, a. Th.C. HALL
Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues
Cancer Res. 24, (3), 389 (1964)

32 GOTTS, R. a. L.P. SKENDZEL
Electrophoretic and rapid chromatographic methods for separation of lactic dehydrogenase isoenzymes
Clin. Chim. Acta 14, 505 (1966)

33 GRIMM, F.C. a. D.G. DOHERTY
Properties of the two forms of malic dehydrogenase from beef heart
J. Biol. Chem. 236, 1980 (1961)

34 GUPTA, M. a. R.K.CHAKRAVARTY
Lactic acid and lactic dehydrogenase activity in the blood of patients with essential hypertension
Indian. J. Biochem. 2, 204 (1965)

35 HALL, C., N.O. KAPLAN a. G.H. WILDER
Lactic dehydrogenase in cancer
Acta, Union Intern. Contra Cancrum 20, 1101 (1964)

36 HANKIEWICZ, J.
Diagnostischer Wert der Vergleichsbestimmung von Eiweiß und der Aktivität einiger Enzyme in Ergußflüssigkeiten und im Serum
Wien. Z. Inn. Med. 46, 198 (1965)

37 HAUG, H. u. A.G. GATHOF
Über die Altersabhängigkeit der Enzymaktivitäten Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Lactatdehydrogenase und Malatdehydrogenase im menschlichen Erythrocyten und im Plasma
Blut 13, 366 (1966)

38 HENDRICH, F. u. V. HULE
Isoenzyme der Laktatdehydrogenase in der klinischen Diagnostik
Z. Ges. Inn. Med. 19, 351 (1964)

39 HESS, B.
Untersuchungen über die Heterogenität der Serumfermente und ihre Verwendung als organspezifische Indikatoren zellulärer Funktionen
Klin. Wschr. 36, 985 (1958)

40 HESS, B.
Isoenzyme in der klinischen Diagnostik
70. Tagung der Dtsch. Gesellschaft f. Innere Medizin in Wiesbaden II, vom 6.-9.4.1964
Med. Welt 1, 1150 (1964)

41 HESS, B. u. S.J. WALTER
Über das Protein der LDH im menschlichen Serum und Geweben
Klin. Wschr. 38, 1080 (1960)

42 HESS, B. U. S.J. WALTER
Absorptions-Methode zur Differenzierung der Laktatdehydrogenase sowie anderer löslicher Fermente und Proteine in Serum und Geweben
Klin. Wschr. 39, 213 (1961)

43 HILL, B.R. a. C. LEVI
Elevation of a serum component in neoplastic disease
Cancer Res. 14, 513 (1954)

44 HOCH-LIGETI, C., T.J. BROWN jr. & J.M. ARVIN — Effect of malignant growth on the organ lactic dehydrogenase (LDH) in the human
Cancer 18, 1089 (1965)

45 HOLSTI, L.R. — Serum enzyme activity during radiotherapy of malignant tumors
Brit. J. Cancer 19, 134 (1965)

46 HORECKER, BL. a. A. KORNBERG — The extinction coefficients of the reduced band of pyridine nucleotides
J. Biol. Chem. 175, 385 (1948)

47 HORNUNG, G., F.G. LEHMANN u. H. BRAUN — Der Einfluß der Röntgen-Ganzkörperbestrahlung auf die Enzymaktivitäten der Laktatdehydrogenase-Isoenzyme in verschiedenen Organen und im Blutserum bei Ratten
Strahlentherapie 128, 595 (1965)

48 HULE, V. — A method for the clinical evaluation of lactate dehydrogenase isoenzymes
Casopis Lekarn Ceskych. 104,944(1965)

49 JAENICKE, R. — Zur Bestimmung des Molekulargewichtes differenter und multipler Formen von Human-Lactatdehydrogenase
Biochem. Z. 338,614 (1963)

50 JUNG, G. — Fermentative Vorgänge im Ovar
Arch. Gynäk. 193, 285 (1959)

51 JUNG, G. — Untersuchungen über proteolytische Enzyme des Ovariums
Habilitationsschrift Tübingen (1962)

52 JUNG, G. u. H. HELD — Über Fermente in der Follikelflüssigkeit
Arch. Gynäk. 192, 146 (1959)

53 JUNG, G. u. E. KIDESS — Proteolytische Fermente im Ovargewebe
Arch. Gynäk. 192, 151 (1959)

54 JUNG, G. u. A. KIDESS — Proteolytische Fermente und Phosphatasen im corpus luteum und corpus rubrum von Schweineovarien
Arch. Gynäk. 196, 457 (1962)

55 KAPLAN, N.O., M.M. CIOTTI, M. HAMOLSKY a. R.E. BIEBER — Molekular heterogenity and evolution of enzymes
Science 131, 392 (1960)

56 KÄRCHER, K.H.

Enzymatische und histochemische Veränderungen nach Einwirkung ionisierender Strahlen. Teil II: Die Bedeutung der Fermentuntersuchung in malignen Körperhöhlenergüssen und Tumorgewebe während der Strahlentherapie

Strahlentherapie 119, 23 (1962)

57 KÄRCHER, K.H.

Ergebnisse der strahlenklinischen Enzymologie

Strahlentherapie, Sonderband 61, 246 (1965)

58 KÄRCHER, K.H., H. TOSHI KATO u. A. SCHLEICH

Die Veränderung der Isoenzyme der Laktatdehydrogenase nach Einwirkung ionisierender Strahlen
II. Mitteilung: Enzymatische und morphologische Untersuchungen an Tumorzellen

Strahlentherapie 127, 229 (1965)

59 KÄRCHER, K.H. u. H. TOSHI KATO

Die Veränderungen der Isoenzyme der Laktatdehydrogenase nach Einwirkung ionisierender Strahlen
III. Mitteilung: Ergebnisse der Untersuchung der LDH-Isoenzyme während der Strahlentherapie

Strahlentherapie 127, 439 (1965)

60 KECK, K. a. E.A. CHOULES

The differential binding of lactate dehydrogenase (LDH)isozymes to ribonucleoprotein particles

Arch. Biochem. 99, 205 (1962)

61 KORNBERG, A.

Lactic dehydrogenase in muscle. In: Methods in enzymology, Vol. I , by S.P. Colowick and N.O. Kaplan

Academic Press Inc. Publishers New York 441 (1955)

62 KORNBERG, A. a.W.E. PRICER jr.

Enzymatic phosphorilation of adenosine and 2,6-diaminpurine riboside

J. Biol. Chem. 193, 481 (1951)

63 KUBOWITZ, F. u. P. OTT

Isolierung und Kristallisation eines Gärungsfermentes aus Tumoren

Biochem. Z. 314, 94 (1943)

64 KURIHARA, M.

Clinical and experimental studies on the lactic dehydrogenase activity in tissue and tumor specifity on its isozyme pattern

Nichidai Igaku Zasshi 25, 393 (1966)

65 LANG, K. u. G. SIEBERT — Aufarbeitung von Gewebe und Zellen
Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handbuch der phys. u. pathol.-chemischen Analyse, Band II, Teil 2, S. 537 Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer Verlag 1955

66 LAUDAHN, G. — Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten
Klin. Wschr. 37, 850 (1959)

67 LOEWUS, F.A., P.OFNER, H.F. FISCHER, F.H. WESTHEIMER a. B. VENNESLAND — The enzymatic transfer of hydrogen
J. Biol. Chem. 202, 699 (1953)

68 LÜHRS, W. u. E. NEGELEIN — Über das Vorkommen von Milchsäuredehydrogenase im Serum krebskranker Patienten
Klin. Wschr. 34, 148 (1956)

69 MARKERT, C.L. — Lactate dehydrogenase isozymes dissociation and recombination of subunits
Science 140, 1329 (1963)

70 MARKERT, C.L. a. F. MØLLER — Multiple forms of enzymes: Tissue, ontogenetic and species specific patterns
Proc.Nat. Acad.Sci. 45, 753 (1959)

71 MEISTER, A. — Reduction of α,β;γ-diketo and α-keto acids catalized by muscle preparations and by cristalline lactic dehydrogenase
J. Biol. Chem. 184, 117 (1950)

72 MOORE, A.E. a. F.WRÓBLEWSKI — Lactic dehydrogenase production in tissue culture of normal, transformed and malignant human cell lines
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 98, 782 (1958)

73 NEILANDS, J.B. — The purity of crystalline lactic dehydrogenase
Science 115, 143 (1952)

74 PALOHEMIO, J.A. a. E. PITKAENEN — Elevated lactic dehydrogenase (LDH) activity and the lactic dehydrogenase isozyme pattern of serum
Ann.Med. Internae Tenniae 54, 129 (1965)

75 PFLEIDERER, G. u. D. JECKEL — Individuelle Milchsäuredehydrogenasen bei verschiedenen Säugetieren
Biochem. Z. 329, 370 (1957)

76 PFLEIDERER,G. u. E.D.WACHSMUTH — Alters- und funktionsabhängige Differenzierung der Lactatdehydrogenase menschlicher Organe
Biochem. Z. 334, 185 (1961)

77 PFLEIDERER,G. u.E.D.WACHSMUTH — Die Heterogenität der Lactatdehydrogenase in Entwicklungsgeschichte und Pathologie des Menschen
Klin. Wschr. 39, 352 (1961)

78 PLAGEMANN,P.G.W., K.F. GREGORY u. F. WRÓBLEWSKI — Die elektrophoretisch trennbaren Lactatdehydrogenasen des Säugetieres. III. Einfluß der Temperatur auf die Lactatdehydrogenasen des Kaninchens
Biochem. Z. 334, 37 (1961)

79 PORATH, J. a. E.B. LINDNER — Separation methods based on molekular siesing and ion exclusion
Nature 191, 69 (1961)

80 POZNANSKA-LINDE, H., J.H. WILKINSON a. W.A. WITHYCOMBE — Lactate dehydrogenase isoenzymes in malignant tissues
Nature 209, 727 (1966)

81 PROUT,G.R.jr.,E.V.MACALALAG jr. L.J. DENIS a. L.W. PRESTON jr. — Alteration in serum lactate dehydrogenase and its fourth and fifth isozymes in patients with prostatic carcinoma
J. Urol. 94, 451 (1965)

82 RAABO, E. — Determination of serum LDH by the tetrazolium salt method
Scand.J.Clin.a.Lab.Invest.15,233(1963)

83 RAABO, E. — Colorimetric method for demonstrating LDH-isozymes separated by paper elektrophoresis
Scand.J.Clin.a.Lab.Invest.15,405(1963)

84 RAABO, E., K.N. RASMUSSEN a. T.Chr. TERKILDSEN — Study of the isoenzymes of lactic dehydrogenase in pleural effusions
Scand.J.Respirat.Diseases 47,150(1966)

85 RACKER, E. — Enzymatic synthesis and breakdown of desoxyribose phosphate
J.Biol. Chem. 196, 347 (1952)

86 RESSLER, N., E. OLIVERO a. R.R. JOSEPH — Lactic dehydrogenase isozymes in human testis
Nature 206, 829 (1965)

87 RICHTERICH,R., E. GAUTIER, W.EGLI, K.ZUPPINGER u. E. ROSSI — Progressive Muskeldystrophie. I.Mitteilung: Die Heterogenität der Serum-Lactat-Dehydrogenase
Klin. Wschr. 39, 346 (1961)

88 RICHTERICH, R., K. ZUPPINGER u. E. ROSSI — Diagnostic significance of heterogeneous lactic dehydrogenases in malignant effusions. Nature 191, 507 (1961)

89 RICHTERICH, R., J. LOCHER, K. ZUPPINGER u. E. ROSSI — Die Differentialdiagnose maligner und benigner Ergüsse durch Bestimmung der Lactatdehydrogenase-Isoenzyme. Schw. Med. Wschr. 92, 919 (1962)

90 RONSKY, R., B. PROCHAZKA a. V. VOLEK — Estimation of some enzymes in the differential diagnosis of effusions. Sb. Lekarn. 67, 290 (1965)

91 ROSA, J. a. F. SCHAPIRA — Lactic dehydrogenase isozymes and aging of erythrocytes. Nature 204, 883 (1964)

92 SALTHE, S.N., O.P. CHILSON a. N.O. KAPLAN — Hybridization of lactic dehydrogenase in vivo and in vitro. Nature 207, 723 (1965)

93 SAYRE, F.W. a. B.R. HILL — Fractionation of serum-LDH by salt concentration gradient elution and paper electrophoresis. Proc.Exp.Soc.Biol. N.Y. 96,695 (1957)

94 SCHUMACHER, K., P. BÖHM u. G. BÖRNER — Differentialdiagnose von Ergüssen durch Bestimmung der Laktatdehydrogenase in der Ergußflüssigkeit. Med. Welt 6, 281 (1966)

95 SEVELA, M. a. J. TOVAREK — Application of simple tests for investigation of lactate dehydrogenase isoenzyme (LDH_1 and LDH_5) in blood serum. Casopis Lekarn.Ceskych.103,419 (1964)

96 SHONK , C.E. a. G.E.BOXER — Enzyme patterns in human tissues. I. Methods for the determination of glycolytic enzymes. Cancer Res. 24, 709 (1964)

97 SPECHTER, H.-J. — Neue Wege in der Therapie des ausgedehnten Ovarial-Karzinoms. Gynaecologia 163, 303 (1967)

98 STARK, G. u. K. IWANOV — Das Verhalten der Transaminasen (GOT,GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum nach Cytostaticabehandlung bei Carcinompatientinnen. Klin. Wschr. 42, 375 (1964)

99 STARKWEATHER, W.H. a. H.K. SCHOCH — Some observations on the lactate dehydrogenase of human neoplastic tissue
Biochim. Biophys.Acta 62, 440 (1962)

100 STARKWEATHER, W.H., L.COUSINEAU, H.K. SCHOCH a. C.J. ZARAFONETIS — Alteration of erythrocyte lactate dehydrogenase in man
Blood 26, 63 (1965)

101 STARKWEATHER, W.H., R.A. GREEN, H.H. SPENCER a. H.K. SCHOCH — Alterations of serum lactate dehydrogenase isoenzymes during therapy directed at lung cancer
J. Lab. Chem. Med. 68, 314 (1966)

102 STRAUB, F.B. — Crystalline LDH from heart muscle
Biochem. J. 34, 483 (1940)

103 TAGUNGSBERICHT — Bedeutung und Grenzen der Enzymdiagnostik im Serum
Arbeitstagung am 24./25.Nov.1961 in Erlangen
Blut 8, 183 (1962)

104 THERET Cl. a. P. LALEGERIE — Multimolecular forms (isoenzymes) of lactic dehydrogenase and their serum and tissue levels in experimental cancer
Pathol. Biol. 15, 14 (1967)

105 VESELL, E.S. a. A.G. BEARN — Lokalisation of LDH activity in serum fractions
Proc.Exp.Soc.Biol. N.Y. 94, 96 (1957)

106 VESELL, E.S. a. A.G. BEARN — Isozymes of lactic dehydrogenase in human tissues
J. Clin. Invest. 40, 586 (1961)

107 WACHSMUTH, E.D. — Wirkung von Ploidiestufen auf die Differenzierung von Enzymen am Beispiel der Lactat-Dehydrogenase - Isozyme des Menschen
Klin. Wschr. 43, 69 (1965)

108 WACHSMUTH, E.D. u. G. PFLEIDERER — Biochemische Untersuchungen an kristallinen Isozymen der Lactatdehydrogenase aus menschlichen Organen
Biochem. Z. 336, 545 (1963)

109 WACHSMUTH, E.D., G. PFLEIDERER u. Th. WIELAND — Aminosäurezusammensetzung von Isozymen der Lactatdehydrogenase aus menschlichen und tierischen Organen
Biochem. Z. 340, 80 (1964)

110 WIELAND, Th. u. G. PFLEIDERER — Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenasen verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese
Biochem. Z. 329, 112 (1957)

111 WIELAND, Th., G. PFLEIDERER u. F. ORTANDERL — Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen
Biochem. Z. 331, 103 (1959)

112 WIELAND, Th., G. PFLEIDERER, I. HAUPT u. W. WÖRNER — Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen. IV. Quantitative Ermittlung einiger Enzymverteilungsmuster. Vergleichende Betrachtung bei verschiedenen Wirbeltierklassen
Biochem. Z. 332, 1 (1959)

113 WIELAND, Th., D. GEORGOPOULOS, H. KAMPE u. E.D.WACHSMUTH — Analytischer Beweis der Hybridnatur von Isozymen der Lactatdehydrogenase
Biochem. Z. 340, 483 (1964)

114 WIEME, R.J. et L. DEMEULENAERE — Enzymoelectrophorèse de la Déydrogenase de l'acide lactique, test sélective d'intégrité parenchymateuse
Acta gastro-ent.belg. 22, 69 (1959)

115 WÖRNER, W. — Bedeutung und Grenzen der Bestimmung der Laktatdehydrogenase Isozyme bei inneren Erkrankungen
Med. Klin. 59, 434 (1964)

116 WÖRNER, W. u. H. MARTIN — Hämolytische oder hepatogene Hyperbilirubinämie. Ihre Abgrenzung anhand der Heterogenität der Milchsäuredehydrogenase bei hochspannungselektrophoretischer Trennung
Klin. Wschr. 39, 368 (1961)

117 WRÓBLEWSKI, F. — The significance of alteration in lactic dehydrogenase activity of body fluids in the diagnosis of malignant tumors
Cancer 12, 27 (1959)

118 WRÓBLEWSKI, F. a. J.S. LA DUE — Lactic dehydrogenase activity in blood
Proc.Soc.Exp.Biol. N.Y., 90,210 (1955)

119 WRÓBLEWSKI, F. a. R. WRÓBLEWSKI — The clinical significance of lactic-dehydrogenase activity of serous effusions
Ann. intern. Med. 48, 813 (1958)

120 WÜST, H.

Isoenzyme der Laktatdehydrogenase (LDH) in der klinischen Diagnostik. Methode der thermischen Inaktivierung

Med. Welt 32, 1798 (1965)

121 ZINKHAM, W.H., A. BLANCO a. L. KUPCHYK

Lactate dehydrogenase in human testis: Dissociation and recombination of subunits

Science 142, 1303 (1963)

122 ZONDAG, H.A.

Lactate dehydrogenase isozymes: Lability at low temperature

Science 142, 965 (1963)

123 ZONDAG, H.A.

Activity of lactate dehydrogenase in patients with malignant tumors of testis or ovary

West European Symp.
Clin. Chem. 4, 120 (1964)

124 ZUPPINGER, K., R. RICHTERICH u. E. ROSSI

Die diagnostische Bedeutung der Heterogenität der Serum-Lactatdehydrogenasen

Schw. Med. Wschr. 92, 169 (1962)

Herrn Prof. Dr. G. Jung darf ich meinen besonderen Dank sagen für die Überlassung des Themas und seine wertvollen fachlichen Anregungen.

Herrn Dr. E. Kidess danke ich herzlich für seinen Rat in methodischen Fragen und seine freundliche Betreuung.

L E B E N S L A U F

Ich, Anneliese Closs, geb. Weitkus wurde am 29. August 1941 als Tochter des Reichsbankoberinspektors Richard Weitkus und seiner Ehefrau Elise, geb. Theopold in Posen geboren.

Ostern 1948 wurde ich in Lemgo (Lippe) eingeschult. Von Ostern 1952 an besuchte ich das humanistische Gymnasium der Goethe-Schule II in Düsseldorf. An dieser Schule bestand ich im März 1961 die Reifeprüfung.

Im Anschluß daran nahm ich das Studium der Medizin in Tübingen auf und legte dort das Vorphysikum und Physikum ab.

Nach dem ersten klinischen Semester am Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg setzte ich mein Studium an der Universität Tübingen fort, wo ich im Februar 1969 mein Staatsexamen beendete.